KLINISCH EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG MIT DROPERIDOL

(Tabletten, Tropfen, i. v.)

Ein Beitrag zur Erfassung der psychischen, extra-pyramidal-motorischen und vegetativen Symptomatik über einen Zeitraum von 48 Stdn., in Korrelation zu EEG und Pharmakokinetik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

Joachim Strüngmann

1983

Diss. München

Aus der Anaesthesieabteilung (Vorstand : Prof. Dr. A. Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
Direktor : Prof. Dr. L. Schweiberer

KLINISCH EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG MIT DROPERIDOL (Tabletten, Tropfen,i.v.)

Ein Beitrag zur Erfassung der psychischen, extra-pyramidal-motorischen und vegetativen Symptomatik über einen Zeitraum von 48 Stdn., in Korrelation zu EEG und Pharmakokinetik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Strüngmann
aus
Hamburg
1983

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter : Prof. Dr. L. Schweiberer

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 24.11.1983

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1. EINLEITUNG 1

2. ZIELSETZUNG 2

3. EIGENE UNTERSUCHUNG 3

Material und Methodik

3.1. Pharmakon 3

3.2. Probanden 4

3.3. Ausschlußkriterien 4

3.4. Ethik 4

3.5. Versuchsort und Versuchszeitraum 4

3.6. Experimentelles Design 6

3.6.1. Applikation und Dosierung 6

3.6.2. Puls- und Blutdruckmessung 7

3.6.3. Infusion 7

3.6.4. EEG 7

3.6.5. EKG 8

3.6.6. Temperaturmessung 8

3.6.7. Blutabnahme 8

3.7. Testverfahren 9

3.7.1. Psychopathometrische Tests 10

3.7.2. Psychomotorische Tests 17

3.8. Neurologischer Status 20

3.9. Subjektive Beobachtung und Befragung 23

3.10. Versuchsreihenfolge 23

4. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE 25

4.1. Frühbeobachtungen (0 bis 4 h) 25

4.1.1. bei Tropfen-Applikation 25

4.1.2. bei i.v.-Applikation 26
4.1.3. bei Tabletten-Applikation 27
4.2. Beobachtungen nach 4 bis 24 h 28
4.3. Beobachtungen nach 24 bis 48 h 31
4.4. Testergebnisse 33
4.4.1. Psychopathometrische Tests 33
4.4.2. Psychomotorische Tests 36
4.4.3. Neurologische Tests 38
4.5. Beeinflussung des Blutdrucks und der Herzfrequenz 39
4.6. Beeinflussung der Körpertemperatur 39
4.7. EEG 40
4.8. Pharmakokinetik 49
5. DISKUSSION 56
Besprechung der Ergebnisse
5.1. Psychische Funktionsminderung 56
5.2. Testergebnisse 60
Beeinflussung der Befindlichkeit, Konzentration, Belastbarkeit, Merkfähigkeit und Reaktionsfähigkeit
5.3. Extrapyramidalmotorische Funktionsstörungen 63
5.4. Vegetative Symptomatik 68
5.5. Beeinflussung der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Körpertemperatur 71
5.6. EEG 72
5.7. Pharmakokinetik und ihre klinischen Korrelationen 73
6. ZUSAMMENFASSUNG 78
7. LITERATURVERZEICHNIS 82
8. LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Droperidol (DHB = Dehydrobenzperidol), ein Neuroleptikum aus der Butyrophenonreihe, wird seit ca. 1962 als Teil der sogenannten Neuroleptanalgesie (NLA) in Kombination mit Fentanyl, einem starken, zentral angreifenden Analgetikum, verwendet (16).

Die bisher vorliegenden, im Rahmen der Anästhesie durchgeführten Untersuchungen über die Substanz Droperidol beziehen sich fast ausschließlich auf einen eng begrenzten, d.h. prä-, intra- und postoperativen Zeitraum, also höchstens auf die ersten Stunden nach der i.v.-Applikation (4; 10; 12; 27).

Über die neuroleptischen, d.h. DHB-spezifischen Wirkungen in der weiteren postnarkotischen Phase ist bislang noch wenig bekannt (30). Das liegt daran, daß Droperidol entweder fast nur in Kombination bzw. als Ergänzungsagens gegeben wird, oder postoperativ häufig zusätzlich Analgetika und Sedativa verabreicht werden. Darüber hinaus erfahren psychische und extrapyramidalmotorische Störungen oft nicht die erforderliche Beachtung, weil sie nach außen nicht so sichtbar und eindrucksvoll sind (57).

2. ZIELSETZUNG

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit beantwortet werden:

1a. Welche DHB-spezifischen Nebenwirkungen, insbesondere Störungen psychischer und extrapyramidalmotorischer Art, können durch Beobachtung und gezielte Befragung über den Zeitraum von 48 Stdn. erfaßt werden?

1b. Wie stark werden die psychische Funktion und die mentale Leistungsfähigkeit, objektiviert durch psychopathometrische und motorische Testverfahren, über den Zeitraum von 24 Stdn. beeinträchtigt?

2a. Verhalten sich die unterschiedlichen Applikationen (Tabletten, Tropfen, i.v.) in ihren Droperidol-Plasmakonzentrationen bioäquivalent?

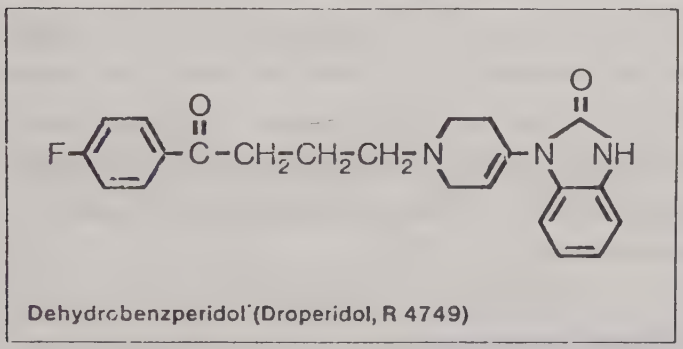
2b. Finden sich dazu Korrelationen in dem Wirkungs- bzw. Nebenwirkungsmuster?

3. EIGENE UNTERSUCHUNG

Material und Methodik

3.1. Pharmakon

Dehydrobenzperidol, mit der generischen Bezeichnung Droperidol, ist ein Butyrophenonderivat, und besitzt eine stark neuroleptische, schwach sedative, stark antiemitische, alpha-Rezeptoren-blockierende und antiarrhythmische Wirkung.



Dehydrobenzperidol (Droperidol, R 4749)

1-[1-[4-(4-fluorphenyl)-4-oxobutyl]-1, 2, 3, 6-tetrahydro-4-pyridinyl]-1, 3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on

Das Molekulargewicht der Base beträgt 374,42.

Der schnelle Wirkungseintritt von Droperidol ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß es bei pH 7,4 zu einem großen Teil in nicht-ionisierter Form vorliegt und damit gut lipidlöslich ist (3).

Nach SOUDIJN und Mitarb.(47) werden 83% der verabreichten Dosis über Urin und Faeces innerhalb von 24 Stdn. ausgeschieden. Der Hauptabbauweg ist die oxydative N-Dealkylierung zu neuroleptisch unwirksamen Metaboliten.

3.2. Probanden

An der Untersuchung nahmen 5 weibliche und 10 männliche gesunde Probanden im Alter von 22 bis 32 Jahren teil. Eine genaue Aufschlüsselung nach Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht zeigt die Tabelle.(1).

3.3. Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren die unmittelbar (bis zu 2 Wochen) vorangegangene Einnahme von Butyrophenon-Derivaten (z.B. Haldol, Dipiperon usw.) oder deren sonstige Anwendung in Narkosen (mit Thalamonal und/oder DHB) sowie die Applikation von Diphenylbutylpiperidinen (z.B. Orap, Imap usw.). Zum Ausschluß führten außerdem bekannte Medikamentenallergien und Schwangerschaft.

3.4. Ethik (Aufklärung)

Die Probanden wurden über den Versuchsablauf sowie über die schon bekannten Wirkungen und Risiken des zu untersuchenden Pharmakons informiert und erklärten ihre freiwillige Teilnahme durch Unterschrift.

3.5. Versuchsort und Versuchszeitraum

Die Versuche wurden in den Laborräumen der Anästhesie-Abteilung der Chirurgischen Poliklinik der Universität München unter Leitung eines Facharztes der Anästhesie durchgeführt.

Applikation	PROBAND Nr.	Initialen	GESCHLECHT	ALTER (Jahre)	GRÖSSE (cm)	GEWICHT (kg)	DOSIERUNG mg/kg	DOSIERUNG mg/m^2
	I	C.S.	F	28	165	56	0.357	12.4
	II	P.F.	M	24	186	70	0.286	10.4
TROPFEN	III	D.S.	M	22	179	73	0.274	10.5
	IV	S.S.	M	28	184	78	0.256	9.95
	V	S.B.	F	23	160	46	0.235	13.8
Mittelwert +		S.D.	-	25 +2.8	175 +11,6	54,6 +13,2	0.322 +0.074	11.4 +1.63
	VI	C.S.	M	25	184	78	0.256	9.95
	VII	J.W.	M	24	173	63	0.317	11.48
I.V.	VIII	R.K.	M	28	181	73	0.274	10.4
	IX	M.V.	M	24	184	66	0.303	10.7
	X	C.T.	F	25	170	79	0.253	10.5
Mittelwert +		S.D.	-	28.2 +1.6	178 + 6.5	71.8 + 7.1	0.281 +0.022	10.6 +0.55
	XI	R.H.	M	29	172	64	0.313	11.4
	XII	F.N.	M	23	176	60	0.333	11.5
TABLETTEN	XIII	G.A.	F	22	165	54	0.370	12.6
	XIV	T.L.	M	31	184	78	0.267	10.2
	XV	M.B.	F	26	170	56	0.357	12.1
Mittelwert +		S.D.	-	26.2 +3.8	170 + 7.1	61.2 + 8.3	0.328 +0.041	11.5 +0.92

TAB. 1 PROBANDENMERKMALE : GESCHLECCHT, ALTER, KÖRPERGRÖSSE, GEWICHT, DOSIERUNGSMENGE PRO KG KÖRPERGEWICHT UND PRO M^2 KÖRPERFLÄCHE

Der Beobachtungszeitraum pro Versuchsperson betrug 48 Stdn.. Jeweils die ersten 24 Stdn. standen die Probanden einzeln oder zu zweit unter Aufsicht in der Klinik. Vor dem Versuchsbeginn - um 7.30 Uhr für den ersten Probanden, um ca. 9.30 Uhr für den zweiten Probanden - sollten die Vpn. ein leichtes Frühstück einnehmen. In den darauffolgenden 24 Stdn. des zweiten Tages mußten die Vpn. eventuell auftretende Nebenwirkungen des Medikamentes an sich selbst beobachten und genau protokollieren.

3.6. Experimentelles Design

3.6.1. Applikation und Dosierung

Die Vpn. wurden in drei Gruppen à 5 Probanden eingeteilt:

5 Vpen. erhielten 20 mg DHB i.v. (Injektionszeit 60 sec.).

5 Vpen. erhielten 20 mg DHB oral in Tropfenform 20 mg/ml (= 28 Tropfen).

5 Vpen. erhielten 20 mg DHB oral in Tablettenform (10 mg/ Tablette).

Bei den oralen Applikationen wurde mit einem Glas Wasser nachgespült. Die Tabletten wurden unzerkaut eingenommen.

3.6.2. Puls-und Blutdruckmessung

Nach einer mindestens 15 minütigen Vorphase in Bettruhe wurde am linken Oberarm eine RR-Manschette angelegt und zu folgenden Zeitpunkten der arterielle Blutdruck (nach Riva Rocci) und die Pulsfrequenz (palpatorisch) im Liegen gemessen:
0-10 Minuten alle 2 Minuten, dann 10.-30. Minute alle 5 Minuten, dann in der 45. und in der 60. Minute. In allen Fällen wurden vor Applikation mehrere Ausgangswerte gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

3.6.3. Infusion

Die Probanden, die Droperidol intravenös oder in Tropfenform bekamen, erhielten während und unmittelbar nach der Medikamentengabe eine langsam laufende Dauerinfusion (Tutofosin) über den linken Unterarm. Vor i.v.-Applikation wurde den betroffenen Probanden zusätzlich insgesamt 750ml Tutofosin infundiert, um größeren Blutdruckabfällen vorzubeugen.

3.6.4. EEG

Um den Wirkungseintritt des Medikamentes zu objektivieren, wurden die EEG-Tätigkeiten in den Untergruppen

für Droperidolinjektion und Droperidoltropfen aufgezeichnet. Dafür wurden 9 Meßpunkte in der Spezifikation nach Prof. KUGLER verwendet. Die Ableitung dauerte rund 10 Minuten vor - bis 1 Std. nach Applikation und erfolgte fortlaufend auf Endlospapier. Für die Probandengruppe mit Droperidoltabletten wurde auf eine EEG-Ableitung verzichtet, nachdem hier während zweier Durchgänge der Droperidol-Wirkungseintritt erst nach 1 bis 2 Stdn. erfolgte.

3.6.5. EKG

Gleichzeitig mit der EEG-Ableitung erfolgte eine kontinuierliche EKG-Aufzeichnung bis zur 60. Minute.

3.6.6. Temperaturmessung

Vor Applikation, und vier und acht Stunden danach, wurde die Temperatur axillär gemessen.

3.6.7. Blutabnahme zur Konzentrationsbestimmung von DHB

Zur Bestimmung der DHB-Konzentration im Plasma erfolgte zu folgenden Zeitpunkten eine Blutabnahme von jeweils 10 ml Vollblut :

Vor, 15 Min., 30 Min., 60 Min., 2 Stdn., 3 Stdn., 4 Stdn., 6 Stdn., 8 Stdn., 12 Stdn. und 24 Stdn. nach Medikamentengabe. Das Blut wurde dann jeweils 15 Min. zentrifugiert bei 2.500 Umdrehungen in der Minute, das somit gewonnene Serum bei ca. -22 bis -30°C tiefgefroren aufbewahrt und nach Abschluß des Versuches der Firma Janssen zur Konzentrationsbestimmung zugeschickt.

3.7. Testverfahren

Vor Medikamentengabe, und 4, 8 und 24 Stunden danach unterzogen sich die Probanden einigen Testverfahren. Die psychopathometrischen Testverfahren wurden für diese Untersuchungen teilweise modifiziert angewendet. Ihre Auswertung erfolgte zwar prinzipiell nach den Richtlinien der jeweiligen Verfasser, jedoch wurde auch sie teilweise modifiziert und im Aussagewert relativiert. Dies geschah unter Berücksichtigung der Lerneffekte des nicht repräsentativen, weil relativ homogenen Versuchskollektivs, der unterschiedlichen Testmotivation und psychischen Belastbarkeit (5; 8; 15).

3.7.1. Psychopathometrische Testverfahren

1. Bf-S-Test
2. BRICKENKAMP d2-Test
3. DÜKER-LIENERT Rechentest A
4. Zahlensymboltest
5. Labyrinth-Test.

3.7.1.1. Bf-S-Test

Der Test reflektiert den aktuellen subjektiven Befindenszustand, die "Gestimmtheit", und ermöglicht ferner das Feststellen positiver oder negativer tendenzieller Veränderungen dieses Befindenszustandes, so daß bei mehrfach wiederholter Testung in kurzen und regelmäßigen Abständen Verlaufscharakteristika der Befindlichkeit sichtbar werden.
Es handelt sich beim Bf-S-Test um eine Eigenschaftswörterliste in Form von Gegensatzpaaren, die durchgehend gegensätzliche Zustände des Zumuteseins charakterisieren. Erfaßt wird dabei die Stimmung (gutgelaunt-verstimmt), der Antrieb (frisch-matt), das Selbstwerterleben (minderwertig-vollwertig) sowie das Vitalgefühl (entschlußlos-entschlußfreudig).(Abb.1)

0551 Bf-S

Anleitung

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem **augenblicklichen** Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen **vor der eher zutreffenden Eigenschaft** ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte ‚weder – noch'. Lassen Sie keine Zeile aus!

Ich fühle mich jetzt:	eher		eher		weder – noch
	☐	frisch	☐	matt	☐
	☐	teilnahmslos	☐	teilnahmsvoll	☐
	☐	froh	☐	schwermütig	☐
	☐	erfolgreich	☐	erfolglos	☐
	☐	gereizt	☐	friedlich	☐
	☐	entschlußlos	☐	entschlußfreudig	☐
	☐	lustig	☐	weinerlich	☐
	☐	gutgelaunt	☐	verstimmt	☐
	☐	appetitlos	☐	appetitfreudig	☐
	☐	gesellig	☐	zurückgezogen	☐
	☐	minderwertig	☐	vollwertig	☐
	☐	entspannt	☐	gespannt	☐
	☐	glücklich	☐	unglücklich	☐
	☐	scheu	☐	zugänglich	☐
	☐	sündig	☐	rein	☐
	☐	sicher	☐	bedroht	☐
	☐	verlassen	☐	umsorgt	☐
	☐	ausgewogen	☐	innerlich getrieben	☐
	☐	selbstsicher	☐	unsicher	☐
	☐	elend	☐	wohl	☐
	☐	beweglich	☐	starr	☐
	☐	müde	☐	ausgeruht	☐
	☐	zögernd	☐	bestimmt	☐
	☐	ruhig	☐	unruhig	☐
	☐	schwunglos	☐	schwungvoll	☐
	☐	nutzlos	☐	unentbehrlich	☐
	☐	schwerfällig	☐	lebhaft	☐
Faktor ☐☐	☐	überlegen	☐	unterlegen	☐

C3 H. XXIII 72558

ABB. 1

Die Testperson muß sich ohne lange Überlegungszeit, aber auch ohne zeitliche Begrenzung, durch Ankreuzen entscheiden, welche der beiden zur Wahl gestellten Eigenschaften ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Ist diese Entscheidung nicht oder nicht eindeutig möglich, wird als Ausweichmöglichkeit eine Weder-Noch-Spalte angeboten.
Die abgegebene Selbsteinschätzung einer Testperson wird schließlich durch Punktvergabe ermittelt.

3.7.1.2. BRICKENKAMP d2-Konzentrations-Leistungs-Test

Der Test informiert über den Grad visueller Aufmerksamkeit bzw. Belastbarkeit, und spiegelt optische Wahrnehmungsfähigkeit, unmittelbares Reaktions- und Konzentrationsvermögen wider. Er fordert konstant rasches, unmittelbares und sicheres Erfassen und Unterscheiden ähnlicher Einzelheiten.
Bei diesem Test werden alle Buchstaben d, in der Form d̈, ḍ, d̈, aus einem beliebig-zeiligen Text gemischter Buchstaben in vorgegebener Zeit (20 sec/Zeile) durchgestrichen.

Im Rahmen der Testauswertungen können - im wesentlichen intelligenzunabhängig - qualitative Verhaltensbeobachtungen sowie unabhängige Leistungswerte (Mangelleistung, Fehlerhaftigkeit, Schwankung) anhand von Normen in Standard- und Prozentrangwerten festgestellt werden (BRICKENKAMP, 5).
Der bei Testwiederholungen zu erwartende Übungseffekt (ceiling-effect) beträgt etwa 25%. Wegen der homogenen Leistungsstärke der Probanden (Studenten) modifizierten, d.h. kürzten wir die Zeit von 20 auf 15 sec./Zeile von Anfang an.

3.7.1.3. DÜKER-LIENERT Rechentest A (KLT)

Dieser Konzentrations-Leistungs-Test erfaßt die psychische Leistungsfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit im Sinne von Belastbarkeit, Ausdauer und Ermüdungsresistenz.
Er ermöglicht ferner eine Aussage über den Grad "geordneten Zusammenwirkens" (Koordination) im Hinblick auf richtiges Auffassen von Ziffern und Zeichen, richtiges Durchführen der Rechenoperationen, kurzfristiges Merken der Zwischenergebnisse und richtiges Operieren mit den gefundenen Zwischenergebnissen.

Die Vpn. muß bei diesem Test einfache Rechenaufgaben im Kopf lösen. Zwei zusammengehörige Additionsaufgaben - bestehend aus 3 Summanden - jeweils kleiner als 10 mit unterschiedlichen Vorzeichen, müssen durch Summenbildung gelöst werden. Die beiden erzielten Ergebnisse müssen im Kopf behalten und die Differenz zwischen diesen Zahlen gebildet werden. Das erzielte Differenzergebnis ist in ein bestimmtes Kästchen einzutragen. Unter Berücksichtigung der benötigten Zeit für jeweils 50 derartiger Aufgaben und anhand der errechneten Fehlerquote erfolgt die Bewertung (15).

3.7.1.4. Zahlensymboltest

Dieser Test gibt Aufschluß über den Grad rascher, optisch-visueller Auffassungsgabe und über Koordinations-, Merk- und Konzentrationsfähigkeit.
Der Testbogen enthält Bildkästchen, die in ein oberes Feld mit Symbolen und ein unteres Feld für die jeweils dazugehörigen Ziffern aufgegliedert sind. Die Vpn. muß in vorgegebenem Zeitlimit (90 sec.), "so schnell wie möglich" möglichst viele Ziffern durch Einsetzen in leere Kästchen zuordnen, insgesamt 3 Zeilen zu je 25 Symbolen mit 9 Grundsymbolen und den dazugehörigen Ziffern. (Abb.2)

⊔	O	∧	X	=	-	И	Ɔ	L
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Anleitung:
Sehen Sie bitte das nebenstehende Bild an:
Beachten Sie, daß jedes Feld im oberen Teil ein kleines Zeichen enthalt und im unteren eine Ziffer.

Zu jeder Ziffer gehört also ein bestimmtes Zeichen.

Nun sehen Sie in den beiden Abbildungen unten nur Kästchen mit Zeichen, während die Felder darunter leer sind.

Bitte setzen Sie in jedes Kästchen die Ziffer ein, die dazugehören wurde.

L	O	-	∧	=	И	Ɔ	X	⊔

z. B.

Fangen Sie bitte an sobald der Versuchsleiter „los" sagt, und füllen Sie der Reihe nach, ohne eines auszulassen, soviele Kästchen aus, bis er „halt" sagt.

X	-	И	⊔	И	O	L	Ɔ	X	O	=	∧	X	И	И	=	-	⊔	L	X	O	-	X	⊔	O

⊔	O	И	L	Ɔ	X	O	-	=	X	∧	⊔	Ɔ	X	И	⊔	Ɔ	O	И	X	∧	-	X	∧	=

-	Ɔ	⊔	∧	=	O	X	И	⊔	Ɔ	∧	X	⊔	O	L	X	O	=	-	X	∧	-	X	O	-

Score 1

Score 2

C3 GC XXIII 43112

ABB. 2

Bei der Testauswertung wird die Gesamtleistung (die Summe der ausgefüllten Kästchen) sowie die hierbei aufgetretene Fehlerzahl im Additionsverfahren ermittelt. Der Test wurde beim ersten Mal nach Probedurchgang durchgeführt.

3.7.1.5. Labyrinthtest (LT-Test)

Der LT-Test informiert über den Grad des Übersichtsvermögens, d.h. raschen Einstellens auf eine schwierige Situation und deren Lösung, über Kombinations- und Koordinationsgabe im Hinblick auf die Fehler-Zeit-Komponente und über logische Denkfähigkeit.

Unter Berücksichtigung des Zeitdrucks, der eine Art Streßsituation schafft, gibt die Auswertung auch Hinweise auf das Verhalten der Versuchspersonen und der Belastungen hinsichtlich der Bereitschaft und Ausdauer, eine gestellte Aufgabe entweder aufzugeben oder zu lösen. Der Test umfaßt 3 - im Umfang und Schwierigkeitsgrad sich steigernde - Labyrinthzeichnungen in quadratischer Form. Die Vpn. muß versuchen, vom Zentrum des Labyrinths aus den Ausgang "so schnell wie möglich" zu finden und gleichzeitig Fehler hierbei zu vermeiden (8).

Die benötigte Zeit wird in Sekunden gestoppt, die eingeschlagenen Irrwege werden - je nach Tiefe des Eindringens - mit einem Fehlerwertschlüssel bewertet. Die Umrechnungstabelle von CHAPUIS ermöglicht das In-Beziehung-Setzen der erzielten Fehler- und Zeitwerte in einen der Leistung direkt proportionalen Punktwert. Der LT-Test wurde nur vor und vier Stdn. nach Applikation ausgeführt, da in diesem Fall ein beträchtlicher Lerneffekt eintreten kann und häufigere Durchführungen die Ergebnisse zu sehr verfälschen würden.
Entgegen der CHAPUIS-Anleitung wurde den Testpersonen eine kurze Vorbereitungszeit (1 Min. für das kleine, 1 1/2 Min. für das mittlere und 2 Min. für das große Labyrinth-Quadrat) eingeräumt.

3.7.2. Psychomotorische Testverfahren

Zur Prüfung der feinmotorischen Koordination und Reaktionsschnelligkeit wurde für die beiden Untergruppen "i.v.-Applikation" und "Tabletteneinnahme" die folgende Testserie durchgeführt :

1. Motorischer Reaktionstest (Wiener Reaktionsgerät)

2. Liniennachfahren (Leistungsserie nach SCHOPPE)
3. Tapping (Leistungsserie nach SCHOPPE)
4. Umstecken (Leistungsserie nach SCHOPPE).

3.7.2.1. Motorischer Reaktionstest

Geprüft wird die allgemeine Reaktionsfähigkeit auf der Ebene optischen und akustischen Aufnehmens und Wiedererkennens, die motorische Reaktionsschnelligkeit (Reaktionsumsetzung), das komplexe Reaktionsvermögen (Koordination: Aufnehmen, Erkennen und aktives Beantworten von Reizen) und die Konzentrationsfähigkeit. Bei diesem, mit Hilfe des Wiener Reaktionsgerätes durchgeführten Reaktionstestes muß die Vpn. auf optische (aufleuchtende Farben), akustische (Töne) oder kombinierte (Farbe und Ton) Reize "so schnell wie möglich" durch Druck auf eine entsprechende Taste antworten. Die Testzeit beträgt jeweils 5 Min.. Auf dem Gerät wird als Testergebnis die Summe der korrekt erforderlichen Reaktionen und die Summe der tatsächlich erfolgten Reaktionen seitens der Vpn. ablesbar, so daß also die Fehlerquote und der Schnelligkeitsgrad der Reaktion erfaßt wird.

3.7.2.2. Liniennachfahren (Leistungsserie nach SCHOPPE auf der MLS-Platte)

Ertestet werden Präzision und Geschwindigkeit der feinmotorischen Bewegungsführung von Arm und Hand, und somit der Tremor-Faktor sowie das allgemeine Reaktionsvermögen. Die Versuchsperson muß mit einem Griffel der auf der Platte ausgefrästen Spur "so schnell wie möglich" bis zum Endpunkt der Strecke nachfahren, ohne dabei die Arbeitsplatte selbst oder deren Rückwand zu berühren (Fehler).
Die Zeitmessung wird durch Aufsetzen des Griffels im Startpunkt ausgelöst und automatisch beendet, wenn auf den Endpunkt der Strecke gestoßen wird. Aus der Fehlerquote und der gemessenen Reaktionsschnelligkeit ergibt sich die Bewertung.

3.7.2.3. Tapping (Leistungsserie nach SCHOPPE auf der MLS-Platte)

Getestet werden hierbei Geschwindigkeit und Ausdauer der Bewegung von Finger und Handgelenk. Die Versuchsperson muß so oft wie möglich eine kleine, auf der MLS-Platte befindliche Stahlplatte mit der Griffelspitze - nicht heftig, jedoch deutlich hörbar - 16 sec.

lang ohne zu erlahmen berühren. Gemessen wird die Gesamttreffersumme während der vorgegebenen Testzeit.

3.7.2.4. Umstecken (Leistungsserie nach SCHOPPE auf der MLS-Platte)

Dieser Test reflektiert die Konzentrationsfähigkeit und Feinmotorik über die Prüfung von Fingerfertigkeit, Präzision und Geschwindigkeit.
Die Testperson muß versuchen, "so schnell wie möglich" 25 Stifte in korrekter Reihenfolge in 25 Löcher ein- bzw. umzustecken.
Das Einstecken des 1. Stiftes löst die Zeitmessung aus, das Einstecken des letzten stoppt den Zeitzähler. Bewertet wird die Testdauer bei fixer Stückzahl.

3.8. Neurologischer Status

Ein einfacher neurologischer Status wurde jeweils zwischen den Tests Nr. 2 und Nr. 3 durchgeführt. Geprüft wurden :

1. Tremor
2. Beherrschung des Seiltänzerblindganges
3. Beherrschung des Finger-Nase-Versuches
4. Beherrschung des Finger-Finger-Versuches bei geschlossenen Augen.

BESCHWERDELISTE Name: Zeitpunkt:

Bitte füllen Sie diese Liste sorgfältig aus. Kreuzen Sie das für Sie zutreffende "ja" oder "nein" an.
Bitte beantworten Sie alle Punkte, lassen Sie keinen aus.

Ich leide jetzt unter folgenden Beschwerden:

1. Kopfschmerzen bzw. Druck im Kopf od. Gesichtsschmerz ..... ☐ ja ☐ nein
2. Müdigkeit ..... ☐ ja ☐ nein
3. Gleichgewichtsstürungen ..... ☐ ja ☐ nein
4. Lichtempfindlichkeit ..... ☐ ja ☐ nein
5. Schweißausbrüche ..... ☐ ja ☐ nein
6. Benommenheit ..... ☐ ja ☐ nein
7. Schwächegefühl ..... ☐ ja ☐ nein
8. Appetitlosigkeit ..... ☐ ja ☐ nein
9. Herzklopfen, Herzjagen od. Herzstolpern ..... ☐ ja ☐ nein
10. Stiche, Schmerzen od. Ziehen in der Brust ..... ☐ ja ☐ nein
11. Angstgefühl ..... ☐ ja ☐ nein
12. Leibschmerzen (einschl. Magen-od. Unterleibsschmerzen) .... ☐ ja ☐ nein
13. Überempfindlichkeit gegen bestimmte Gerüche ..... ☐ ja ☐ nein
14. Mattigkeit ..... ☐ ja ☐ nein
15. Sodbrennen oder saures Aufstoßen ..... ☐ ja ☐ nein
16. Übelkeit . . . . ☐ ja ☐ nein
17. Erbrechen ..... ☐ ja ☐ nein
18. Beklemmungsgefühl ..... ☐ ja ☐ nein
19. Durchfall ..... ☐ ja ☐ nein
20. Verstopfung ..... ☐ ja ☐ nein
21. Energielosigkeit ..... ☐ ja ☐ nein
22. Reizbarkeit ..... ☐ ja ☐ nein
23. Grübelei ..... ☐ ja ☐ nein
24. Starkes Schwitzen ..... ☐ ja ☐ nein
25. Kreuz- od. Rückenschmerzen ..... ☐ ja ☐ nein
26. Gelenk- od. Gliederschmerzen ..... ☐ ja ☐ nein
27. Konzentrationsschwäche ..... ☐ ja ☐ nein
28. Schlaflosigkeit ..... ☐ ja ☐ nein
29. Übermässiges Schlafbedürfnis ..... ☐ ja ☐ nein
30. Schwindelgefühl ..... ☐ ja ☐ nein

ABB. 3

BESCHWERDELISTE

31. Todesfurcht ..... ☐ja ☐nein
32. Depression ..... ☐ja ☐nein
33. Zittern ..... ☐ja ☐nein
34. Nacken- und Schulterschmerzen ..... ☐ja ☐nein
35. Halsschmerzen ..... ☐ja ☐nein
36. Gedankenflucht ..... ☐ja ☐nein

Darüber hinaus habe ich noch folgende Beschwerden:
(Stichwortartig aufführen)

Lustlosigkeit
nervöse Spannung
Platzangst
zwanghafte Blickwendung

3.9. Subjektive Beobachtung und Befragung

Die Probanden konnten ihre subjektiven Selbstbeobachtungen u.a. in einer standardisierten Beschwerdeliste (s. Abb.3) konkretisieren. Diese "Befragung" wurde jeweils zwischen dem Befindlichkeitstest und vor Erhebung des neurologischen Status vorgenommen. Zudem waren die Probanden von Versuchsbeginn an aufgefordert, Eigenbeobachtungen anzugeben, die insbesondere Reihenfolge und Stärke der Symptome nach dem Wirkungseintritt des Medikamentes betrafen. Die entsprechenden Empfindungen wurden 2 bis 4 Stdn. nach Applikation erfragt. Letztlich wurden alle Vpn. aufgefordert, mögliche Nebenwirkungen (psychische und somatische Effekte) im Zeitraum von 24 bis 48 Stdn. nach Medikamentenapplikation festzuhalten.

3.10 Versuchsreihenfolge

Vor Beginn der EEG-Ableitungen und der ersten Blutabnahme (0-Wert) wurde auch für die psychopathometrischen und psychomotorischen Testverfahren und Befragungen ein Ausgangswert ermittelt. Die folgende Reihenfolge wurde während aller Testdurchgänge beibehalten :

1. Bf-S-Test
2. Beschwerdeliste

3. Neurologischer Status
4. Brickenkamp d2-Test
5. Düker-Lienert-Rechentest A (KLT-Test)
6. Zahlensymboltest
7. Labyrinthtest
8. Motorischer Reaktionstest
9. Liniennachfahren
10. Tapping
11. Stifte umstecken

4. ERGEBNISSE

4.1. Frühbeobachtungen (0 bis 4 h)

4.1.1. Bei Tropfen-Applikation

Die Wirkung der Substanz setzt nach Abschätzung der Versuchspersonen etwa 15 bis 25 Min. nach Applikation ein. Alle Vpn. beschreiben als Wirkungseintritt eine starke, quälende innere Unruhe, die vorübergehend den dringenden Wunsch aufkommen läßt, den ganzen Versuch sofort abzubrechen.

1 Vpn. (Nr. 3) berichtet von einem plötzlichen Schwindelgefühl und einem nicht abstellbaren Schluckdrang, mit einem in diesem Zusammenhang stehenden Schlundkrampf, der eine leichte Panik auslöste. Dieser Zustand wurde nach 10 Minuten durch eine überwältigende Müdigkeit mit anschließendem Schlaf beendet. 2 Probanden (Nr. 2, Nr. 5) dieser Gruppe berichten von dem Gefühl einer plötzlich verstopften Nase.

Etwa 10 Minuten nach dem subjektiven Wirkungseintritt wird das quälende Unruhegefühl erträglicher, die folgenden drei Stdn. sind von dem Wunsch nach Schlaf geprägt, der jedoch durch eine innere Unruhe, "Zerris-

senheit", "Unausgeglichenheit" und "Beklemmung" gestört wird.

4.1.2. Bei i.v.-Applikation

Der Wirkungseintritt der Substanz bei i.v.-Injektion wird schon innerhalb von 2 Min. gemerkt. Er kündigt sich mit einem Druck- und, direkt anschließend, einem Wärmegefühl im Kopf an. Gelegentlich auch mit einer körperlichen Schwere, die von den Extremitäten aus auf den Rumpf übergreift.
Etwas später werden die Probanden jedoch von einer etwa 10 Min. anhaltenden panikartigen inneren Unruhe gepeinigt, mit dem ohne Ausnahme geäußerten Bedürfnis, sofort aufzustehen und die EEG-Ableitungen bzw. den gesamten Versuch abzubrechen.
2 Probanden (Nr. 6, Nr. 8) klagen über Schwindel bzw. Drehschwindel noch während der EEG-Ableitung.
Halluzinative Vorstellungen beschreiben die Vpn. Nr. 6 und Nr. 10 :
Sie verloren kurzzeitig das Körpergefühl "für die Zuordnung im Raum" : es bestand das Gefühl, "hinten überzukippen", bzw. "körperlich diagonal versetzt und schief zusammengebaut zu sein".
Ein Proband (Nr. 9) berichtet von einem schmerzhaften Krampf in der Rückenmuskulatur, der 30 Min. nach Applikation auftrat und nach weiteren 30 Min., mit

Ende der EEG-Ableitungen und der Möglichkeit, sich zu bewegen, dann schlagartig nachließ.

Eine weitere Person (Nr. 10) berichtet für den gleichen Zeitraum über unaufhörliches, krampfartiges Muskelzucken im linken Arm (Myoklonie). Auch in dieser Gruppe bemerken 2 Probanden (Nr. 6, Nr. 7) eine plötzliche erschwerte Atmung durch die Nase, eine "verstopfte Nase", Proband Nr. 6 empfindet seine Zunge angeschwollen.

Nur bei zwei Vpn. läßt die starke Unruhe nach und wird von zunehmender Müdigkeit überlagert, die in Schlaf übergeht.

Mit Beendigung der EEG-Ableitungen sind die folgenden drei Stunden auch in dieser Gruppe von Müdigkeit und Schlafbedürfnis einerseits und innerer Unruhe bzw. Rastlosigkeit andererseits charakterisiert.

4.1.3. Bei Tabletten Applikation

Der Wirkungseintritt der Substanz in dieser Applikationsform wird vergleichsweise erheblich verzögert erst nach 1 bis 2 Stdn. bemerkt.

Vorherrschend erscheint bei 3 Vpn. (Nr. 11, Nr. 13, Nr. 14) die schon geschilderte starke Unruhe. Zwei Versuchspersonen (Nr. 12, Nr. 15) nannten dieses "Leitsymptom" nicht und schliefen, zumindest vorrübergehend, entsprechend gut ein.

4 Probanden (Nr. 11, Nr. 12, Nr. 13 und Nr. 15) spürten ungefähr 30 Minuten nach Wirkungseintritt eine etwa einstündige Behinderung der Nasenatmung.
Des weiteren wurden vereinzelt Symptome benannt wie "Gangunsicherheit mit Schwindelgefühl" (Nr. 11), Atembeklemmung und Lichtscheu (Nr. 13 und Nr. 14) und Schwermütigkeit (Nr. 11 und Nr. 13). Zwei der Versuchspersonen (Nr. 14 und Nr. 15) berichten auch hier von einem flüchtigen, jedoch panikartigem Wunsch, den Versuch vorzeitig zu beenden.

4.2. Beobachtungen nach 4 bis 24 Std.

In diesem Zeitraum fiel ein verstärktes Schlafbedürfnis, Interesse- und Antriebslosigkeit und, dem entgegengesetzt, zugleich eine mehr oder minder ausgeprägte Rastlosigkeit auf. 12 der 15 Probanden (Nr. 1, Nr. 3 bis Nr. 11, Nr. 13 und Nr. 14) konnten bis zum Abend (= 12 h post-appl.) als Ausdruck einer milden Akathisie "keine Schlafposition finden".

Das dramatische Erscheinungsbild einer akuten Dyskinesie entwickelte sich bei 3 Probanden während der Konzentrationsteste 5 Stdn., bei einem 4. Probanden während des Fernsehens 7 Stdn. nach Applikation : Die Versuchsperson Nr. 9 verspürte während des Rechentestes anfangs nur leichte Verspannungen in der Nacken-

und Oberschenkelmuskulatur. Zu diesem Zeitpunkt verschwanden die Krämpfe noch bei einfacher, körperlicher Bewegung. Doch nach weiteren 10 bis 15 Min. griffen die Verspannungen auf die Hals- und Oberkörpermuskulatur über und verstärkten sich rapide bis zur Unerträglichkeit. Bei Vpn. Nr. 14 begannen die Krämpfe im gleichen Zeitraum im linken Arm, wenige Minuten später griffen sie auf die linksseitige Schulter- und Halsmuskulatur über, so daß der Kopf seitwärts nach unten gezogen wurde. Dazu gesellte sich noch ein Blick- und Mundkrampf. Beide Personen wurden mit einem Antiparkinson-Mittel (1 ml Akineton i.v.) therapiert. Daraufhin verschwanden die Krämpfe wenige Minuten später, die Personen wurden müde und schliefen erschöpft ein. Für beide wurde die Testreihe an diesem Tage nicht weitergeführt.

Auch bei Person Nr. 11 zeigten sich die ersten Krampfsymptome während des ersten Rechentestes : In der Nackenmuskulatur beginnend, dehnten sie sich weiter auf die Rückenmuskulatur aus, begleitet von Unwohlsein und einer Zittrigkeit am ganzen Körper.
Durch körperliche Bewegung schwanden die Symptome, ein Antiparkinson-Mittel mußte nicht gegeben werden. Einen sehr ähnlichen Verlauf nahm ein Muskelkrampf bei der Versuchsperson Nr. 4 aus entspannter Sitzhaltung heraus beim Fernsehen.

Wenn auch diese Krämpfe - ob nun durch Akineton oder durch körperliche Bewegung - bald wieder verschwanden, so klagten die beschriebenen Versuchspersonen alsbald wieder, einschließlich Vpn. Nr. 2, über einen unerträglichen Bewegungsdrang, eine quälende Unruhe, die jegliches Entspannen und Rasten verhinderte. Diese Akathisie entwickelte sich nach der 4. bzw. 6. Stunde p.a., allmählich stärker werdend, und hielt in diesem lästigen Ausmaß über unseren Beobachtungszeitraum von 24 Stdn. hinaus an.

Person Nr. 2 fühlte sich "sehr verlassen", und fand sich in seinem Selbstwertgefühl schwer beeinträchtigt. Seinen permanenten Drang nach Tätigkeit konnte er nicht umsetzen, zielgerichtetes Tun erschien ihm unmöglich, die Motivation für den letzten Anstoß dafür fehlte.
Vpn. Nr. 10 zeigte sich im Verlauf des Tages müde, schlafbedürftig und appetitlos. Wenn jedoch angesprochen und nach seinem Befinden gefragt, fühlte er sich in vollem Widerspruch dazu "völlig wach, normal hungrig und beschwerdefrei".

Vpn. Nr. 6 erlitt ungefähr 4 Stdn. nach i.v.-Applikation bei mäßig schnellem Aufrichten aus der Horizontallage einen Kreislaufkollaps, der jedoch durch Lagerung und rasche, zusätzliche Infusion (500 ml Tutofusin) schnell wieder behoben werden konnte.

Die Person Nr. 10 berichtete für den Zeitraum 6 bis 10 Stdn. nach i.v.-Applikation über Akkomodationsschwierigkeiten bei Entfernungen, die über 2 m hinausgingen.

2 Vpn. (Nr. 13 und Nr. 14) empfanden während des ganzen ersten Versuchstages, beginnend 2 Stdn. nach Tabletten-Applikation, eine ausgeprägte Lichtscheu und den "verstärkten Drang zum Wasserlassen" (Polyurie).

4.3. Beobachtungen nach 24 bis 48 Stunden

Am ersten Tag nach Applikation der Substanz fühlten sich alle Vpn., bis auf zwei (Nr. 8, Nr. 11),physisch und psychisch beeinträchtigt, wenn auch unterschiedlich ausgeprägt.

Die Zahl der Vpn. mit massiver Akathisie-Symptomatik (erhebliche innere und motorische Unruhe) erhöhte sich mit Beginn des neuen Tages auf 7. Die Vpn. Nr. 4 und Nr. 14 nahmen am Abend dieses Tages, d.h. nach 36 Stunden, einen Tranqilizer, um ihren Bewegungsdrang und ihre innere Unruhe zu mildern. Insgesamt fühlten sich 9 Personen "gerädert, unruhig und nervös", bei den Versuchspersonen Nr. 6, 7, 9, 12 und 13 klang die "nervöse, teilweise hektische Rastlosigkeit", die "keine konzentrierte Arbeit", bzw. "kein zielgerichtetes Tun" zuließ, bis zum Abend allmählich ab.

Ein Gefühl von Verlassenheit, Teilnahmslosigkeit ("wie abgeschnitten"), Apathie oder auch Entscheidungsunfähigkeit registrierten 9 Versuchspersonen (Nr. 1, 4, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14.)
Person Nr. 2 wirkte nachhaltig traumatisiert, als er von "anhaltender Lebensleere und Sinnleere" und "Angst vor dem Wiedererleben der ersten Symptome" (während des EEG) berichtete.

3 Vpn. (Nr. 2, 3, 5) empfanden sich zittrig, drei weitere (Nr. 4, 10, 12) gerieten besonders leicht in Schweißausbrüche. Weiterhin wurden einmal (Nr. 13) störende Lichtscheu, einmal (Nr. 3) eine verstärkte Alkoholwirkung (36 Stdn. nach Applikation) und von 9 Probanden Appetitlosikeit genannt.

Auffallend war die Fehleinschätzung bzw. Selbstüberschätzung bei zahlreichen Probanden bis weit in den zweiten Tag hinein: 10 Probanden waren "straßen- bzw. verkehrsunfähig", aber nur 6 Probanden konnten ihre Verkehrsuntauglichkeit vorher richtig einschätzen. Viele Probanden planten bei Beginn des zweiten Tages optimistisch irgendwelche Arbeiten, zu deren Durchführung sie sich später nicht in der Lage sahen.

4.4. Testergebnisse

Die psychopathometrischen Testverfahren wurden für diese Untersuchung in ihrer Anwendung und Auswertung modifiziert, allerdings blieben die Richtlinien der jeweiligen Verfasser berücksichtigt.

Für die Testergebnisse wurden pro definiertem Zeitpunkt arithmetische Mittelwerte errechnet; die Durchschnittsdifferenzen, jeweils bezogen auf den Erstwert (Bezugswert vor Applikation), wurden zur Veranschaulichung als prozentuale Veränderung beschrieben.
Lediglich der Bf-S-Test ließ positive Signifikanzberechnungen zu, mittels des Student-t-Testes für verbundene Stichproben zum Vergleich jeweils zweier Mittelwerte. Als Signifikanzniveau wurde $p = 0,01$ gewählt (7).

4.4.1. Psychopathometrische Tests

4.4.1.1. Bf-S-Test

Für das Probanden-Kollektiv wurde vor Applikation ein durchschnittlicher Bezugswert von 17,73 ermittelt, der mit seinem Stanine-Wert (56) von 6 somit ein normales, unauffälliges Kollektiv in Wohlbefinden beschreibt. 4 Stdn. post-App. finden sich mit dem Gruppen-Durch-

schnittswert von 30,86 (Stanine 8) und 8 Stdn. post-App. mit 31,92 (Stanine 8) jeweils hochsignifikante Veränderungen in der Befindlichkeit.
24 Stdn. post-App. wird mit 15,76 Punkten im Durchschnitt fast wieder der Bezugswert erreicht, ohne eine signifikante Differenz.

4.4.1.2. BRICKENKAMP d2-Test

Unter Berücksichtigung des zu erwartenden Übungseffektes von 25 % Leistungssteigerung ließen sich keine signifikanten Durchschnittsdifferenzen ermitteln:

Der 4 Stdn. post-App.-Wert lag mit 2,95 % im Durchschnitt (27,95 % Leistungsdifferenz - 25% Übungseffekt = 2,95 %) unter dem Bezugswert,
8 Stdn. post.App. um 7,09 %.
24 Stdn. post.App. wurde eine Leistungsverbesserung um 19,28 % erreicht. Ein Leistungseinbruch fand nicht statt.

4.4.1.3. DÜKER-LIENERT-Rechentest (KLT)

Die Durchschnittsdifferenzen wurden hinsichtlich Fehler- als auch Zeitdifferenz nicht signifikant.

4 Stdn. post App. wurde um 7,15 % mehr Zeit benötigt, die Fehlerzahl verringerte sich auf die Hälfte.

Im 8 Stunden-Wert post App. verlängerte sich die benötigte Rechenzeit um 35,4 %, bei gleichzeitig konstanter Fehlerzahl.
Durch diesen Wert werden die massiven Leistungseinbrüche der Versuchspersonen 7 und 11 mit ihrem Zeitmehraufwand von 144 % bzw. 129 % jedoch nicht ausreichend repräsentiert. Werden auch diese beiden Probanden hier aus dem Kollektiv herausgenommen, so betrug die durchschnittliche Zeitverschlechterung für die 11 Probanden statt 35,4 % nur 16,89 %. Nach 24 Stunden wurden die Aufgaben um 6,25 % schneller gelöst, die Fehlerzahl erhöhte sich unbeträchtlich.

4.4.1.4. Zahlensymbol-Test

Während des Gesamtversuchs änderte sich die durchschnittliche prozentuale Leistungsdifferenz nur tendenziell, jedoch noch nicht signifikant.

4 Stdn. post App.liegt die Zahl der erkannten Symbole um 12,87 % (= 7 Symbole) unter dem Ausgangswert. Nach 8 Stdn. beträgt die Differenz fast unverändert -12,89 %.

Nach 24 Stdn. wurde mit 3,55 % an Differenz die Ausgangsleistung annähernd erreicht. Auch in diesem Test sind keine Leistungseinbrüche zu verzeichnen.

4.4.1.5. Labyrinth-Test

Die durchschnittliche Leistung im Labyrinth-Test bezüglich der beanspruchten Zeit und der aufgetretenen Fehler veränderte sich durch die Medikamenteneinnahme nicht.
Allerdings fanden sich in diesem Test massive Leistungseinbrüche bei den Versuchspersonen 3 und 10, die nach Medikamenteneinnahme eine 150 %ige bzw. 160 %ige Leistungsverschlechterung aufwiesen.

4.4.2. Psychmotorische Tests

4.4.2.1. Motorische Reaktionsmessung (Wiener Rekationsgerät)

4 Stdn. p.a.fand sich die Reaktionszeit durchschnittlich um 10,7 % verlängert, die Fehlerzahl blieb im Vergleich zum Ausgangswert annähernd konstant.

8 Stdn. p.a. war die Reaktionszeit nur noch um 7,14 % verzögert, die Fehleranzahl verminderte sich geringfügig.
24 Stdn. p.a. erreichte die Reaktionszeit mit einer Differenz von 0,94 % beinahe ihren Ausgangswert.

4.4.2.2. Linien-Nachziehen

4 Stdn. p.a. wurde für die Ausführung nur 8,8 % mehr Zeit benötigt, die Kontaktfehlerzahl dagegen lag um 44,44 % deutlich höher.
8 Stdn. p.a. fand sich eine Zeitverzögerung von 7,6 % bei einer Kontaktfehlerdifferenz von nur noch 4,76 %.
Nach 24 Stdn. war die benötigte Zeitdauer mit 8,84 % nahezu unverändert verzögert. Die Kontaktfehlerzahl lag diesmal 8,46 % unter dem Ausgangswert.

4.4.2.3 Tapping

4 Stdn. p.a. wurden von den Probanden durchschnittlich 13,33,% weniger Anschläge geschafft. Da diese Verschlechterung noch nicht signifikant ist, handelt es sich hier um eine tendenzielle Leistungsveränderung. Nach 8 Stdn. p.a. lag die Summe der Anschläge 8,4 % hinter dem Ausgangswert. Nach 24 Stdn. erzielten die Probanden um 3,7 % mehr Anschläge.

4.4.2.4 Umstecken

4 Stdn. p.a. benötigten die Testpersonen 6,54 % (2,2 sec.) mehr Zeit.
8 Stdn. p.a. verringerte sich die Leistungsdifferenz auf 3,17 %.
24 Stdn. p.a. schafften die Testpersonen den Umsteckvorgang in einer um 7,04 % kürzeren Zeit.
Auch diese Werte zeigen nur tendenzielle, keine signifikanten Leistungsveränderungen.

4.4.3 Neurologische Tests

4 Stdn. p.a. konnte bei 5 Vpn. ein Tremor der Hände beobachtet werden. Bei 6 Probanden traten während des Seiltänzergangs Gleichgewichtsstörungen auf. 1 Proband versagte bei dem Finger-Nasen-Versuch, 5 Probanden bei dem Finger-Finger-Versuch.

8 Stdn. p.a. wiesen noch 2 Probanden einen leichten Tremor auf, 5 Probanden zeigten noch Unsicherheiten beim Seiltänzergang. Beim Finger-Nasen-Versuch versagte ein Proband, beim Finger-Finger-Versuch 3 Probanden.

Nach 24 Stdn. zeigte sich bei 3 Versuchspersonen ein leicht verstärkter Tremor. Gleichgewichtsunsicherheiten beim Seiltänzergang hatten 4 Vpn., der Finger-

Nase-Versuch verlief für 1, der Finger-Finger-Versuch für 2 Personen fehlerhaft.

4.5. Beeinflussung der Herzfrequenz und des Blutdrucks

Während der ersten 60 Min. nach Medikamentengabe wurden geringfügig erniedrigte systolische und diastolische Blutdruckwerte gemessen, ein signifikanter Blutdruckabfall trat nicht auf. Bei den weiteren Verlaufskontroll-Messungen verhielt sich der Blutdruck bei allen Testpersonen konstant.

Das Pulsverhalten, während der ersten Stunde nach Applikation engmaschig gemessen, änderte sich durchweg uneinheitlich, Frequenzsteigerungen und -Verlangsamungen um jeweils bis zu 20 % traten gleichermassen ein.

4.6. Beeinflussung der Körpertemperatur

Das Temperaturverhalten blieb von der Medikamenteneinnahme unbeeinflußt.

Die EEG-Tätigkeit ließ sich nur nach Droperidol-i.v.- und Droperidol-Tropfen-Applikation registrieren, da für die Tablettenform der Wirkungseintritt zu stark verzögert war.

Die Probanden, die Droperidol-Liquidum per os erhalten hatten, schliefen durchschnittlich nach 38 Minuten ein, in Vigilanz-Stadien bis zur 60. Min. zwischen Schläfrigkeit und leichtem Schlaf (B_o und C_1).(Abb.4) Der durchschnittliche Schlafanteil (Grad 1 bis 3 nach Rechtschaffen) in der ersten Stunde betrug ca. 32 % der Registrierungszeit.
Dementsprechend traten nur geringe K-Komplexe und Vertex-Wellen, an führenden Grapho-Elementen Sigma-, gelegentlich auch Theta-Wellen auf, bei typischen paradoxen VBR.(Abb.5)

Die Personen der Gruppe, die Droperidol als i.V.-Injektion erhalten hatten, erreichten das Schlafstadium durchschnittlich nach 25 Min., einmal sogar schon nach 3 Min.
Die Vigilanz-Stadien entsprachen zeit- und teilweise denen leichter bis mittlerer Schlaftiefen (B_1 bis D_o), gekennzeichnet durch den höheren Anteil an

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Rechtschaffen	Dement / Kleitman	Loomis	Roth	Gibbs		Kugler	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen	EEG-Muster: Reaktion	Schneider Thomalske	Narkosestadien	EEG-Muster: Führendes Kennzeichen
W =					Wachheit	A_0	α- occipital Normvariante	Vis.Block.Reaktion (VBR)	W	Wachheit	Normvariante
1	I	A	1	very slight sleep	veringerte Vigilanz	A_1	α-Diffussion	VBR verringert	I	Induktion	α -Abflachung
						A_2	α niedrig, spärlich langsam, ϑ niedrig	VBR paradox			
		B	2a		Schläfrigkeit	B_0	ϑ niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt			Gemisch. rasche und unterlagert langsame Wellen
			2b			B_1	ϑ niedrig, spärlich	niedrige Vertex-W.			
			2c			B_2	langsam, σ spärlich	hohe Vertex-W.			
2	II	C	3	light sleep	Leichter Schlaf	C_0	ϑ hoch, 30%d. Zeit σ	K-Komplexe	L	Leichte Narkose	niedrige, langs. Tätigk., v. nied. rasch. W. überla.
						C_0	ϑ hoch, 50%d. Zeit σ				
						C_2	ϑ hoch, langsam, kontin.				
3	III	D	4	moderately d. sleep	Mittlerer Schlaf	D_0	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe	M	Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
						D_1	δ bis 50% d. Zeit	δ -Aktivitäten			
						D_2	δ bis 80% d. Zeit				
4	IV	E	5	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E_0	δ kontinuierlich	keine	T	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
						E_1	δ sehr hoch				
						E_2	δ sehr langsam u. hoch				
						F	periodisch langsame Gruppen/flache Streck.	keine	K (TG)	Komatöses Narkosestad. (Tol.Gr)	period. langs. Grupp/fl. Strec
REM	V REM		0	early morning sleep	Rasche Augenbeweg.	B/ REM	niedrig, rasch, A_1-E_2 mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.			

NON - REM

ABB. 7 c

EINTEILUNG DER VERWENDETEN SCHLAFTIEFEN.

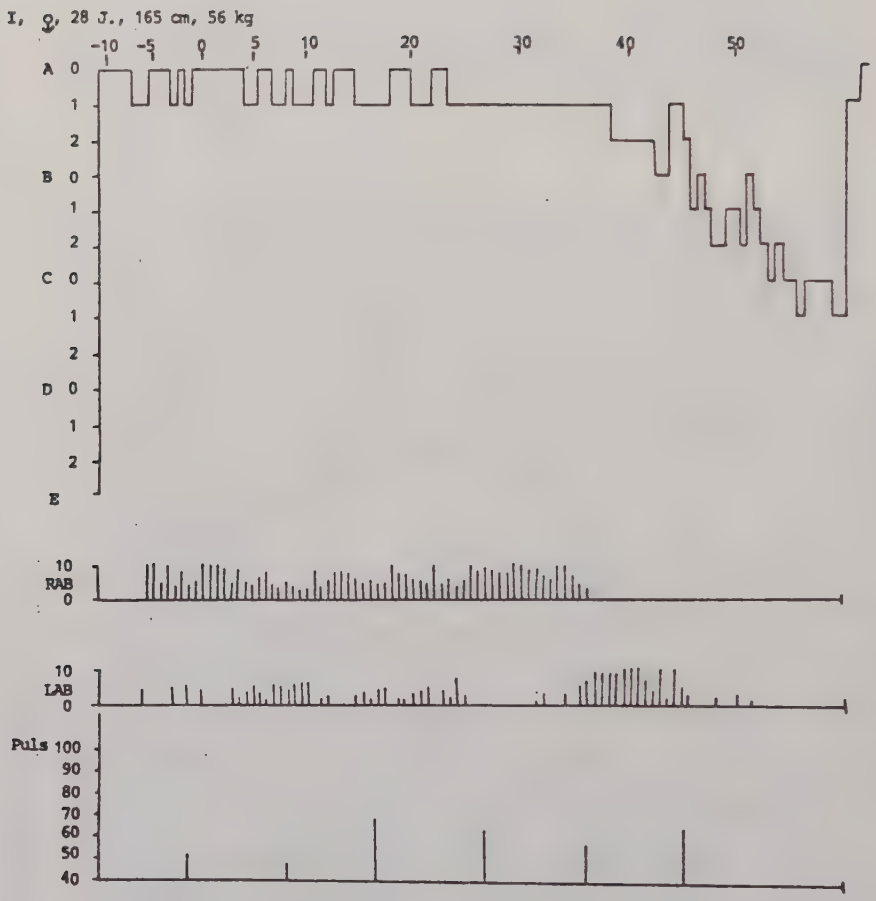
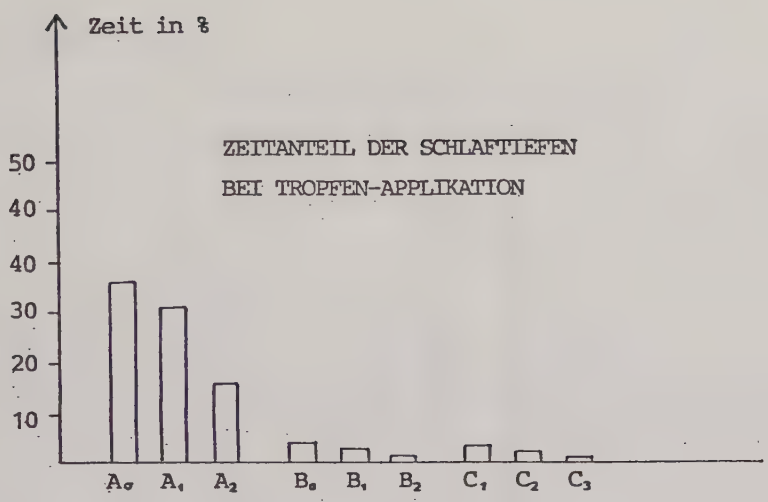


ABB. 5-a

VIGILANZSTADIEN EINER REPRÄSENTATIVEN VPN. MIT DER OKULOGRAMMAUSWERTUNG VON RAB UND LAB (RASCHEN UND LANGSAMEN AUGENBEWEUNGEN). PULSVERHALTEN (TROPFEN-APPLIKATION).



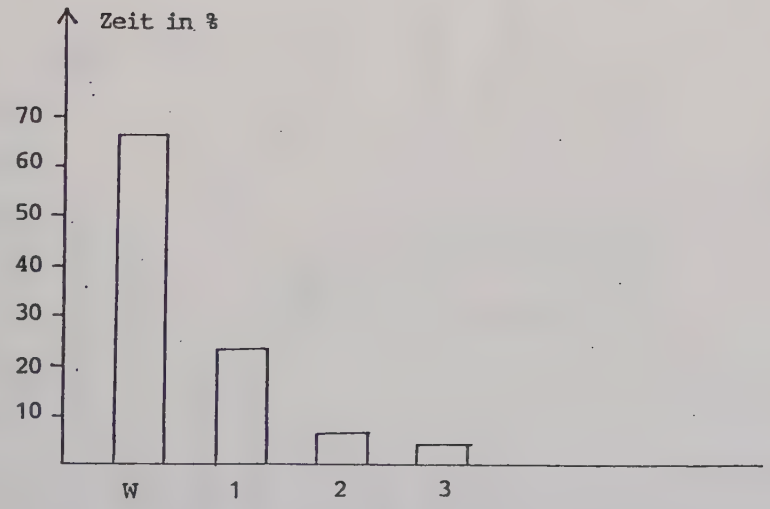


ABB. 4

PROZENTUALER SCHLAFANTEIL DER SCHLAFTIEFEN NACH KUGLER (OBERE GRAPHIK) UND NACH RECHTSCHAFFEN (UNTERE GRAPHIK).

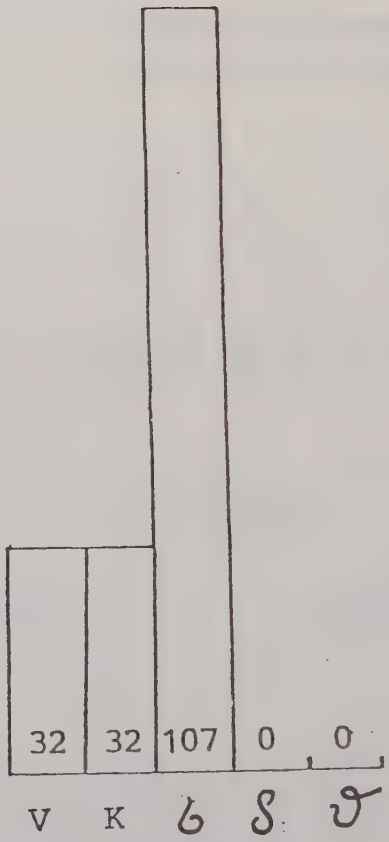
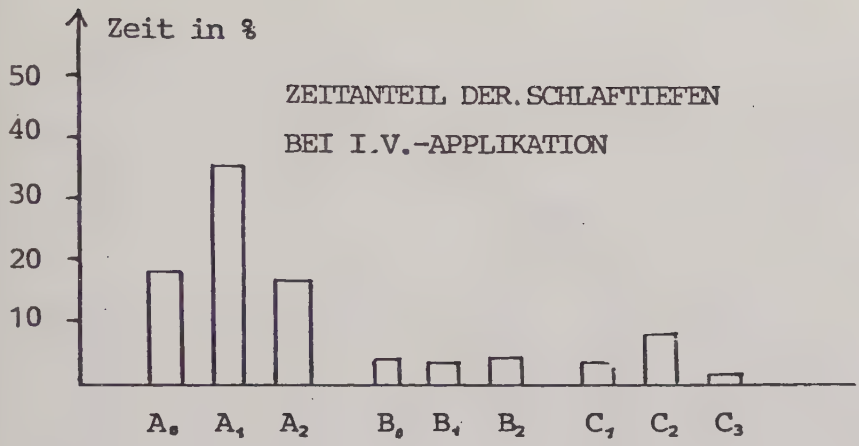


ABB. 5-b

GRAPHOELEMENTE IM SÄULENDIAGRAMM DER GLEICHEN VPN.



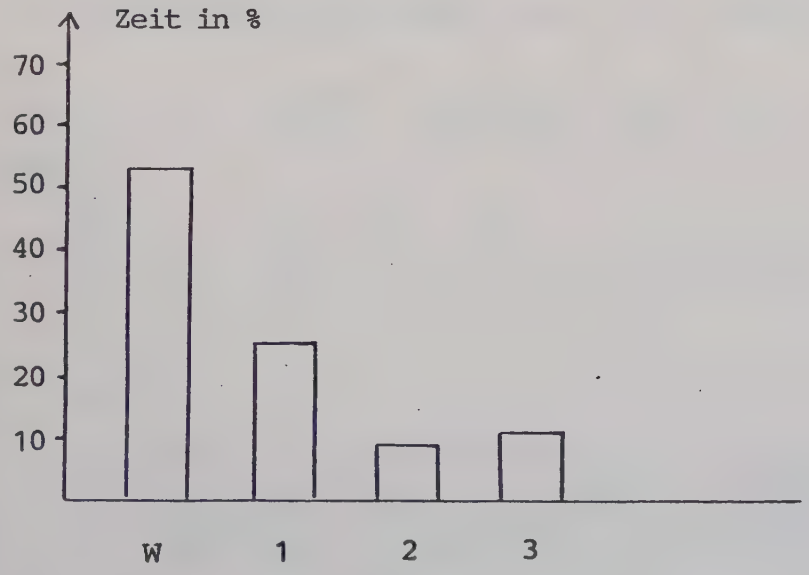


ABB.7c
PROZENTUALER SCHLAFANTEIL DER SCHLAFTIEFEN NACH KUGLER (OBERE GRAPHIK) UND NACH RECHTSCHAFFEN (UNTERE GRAPHIK)

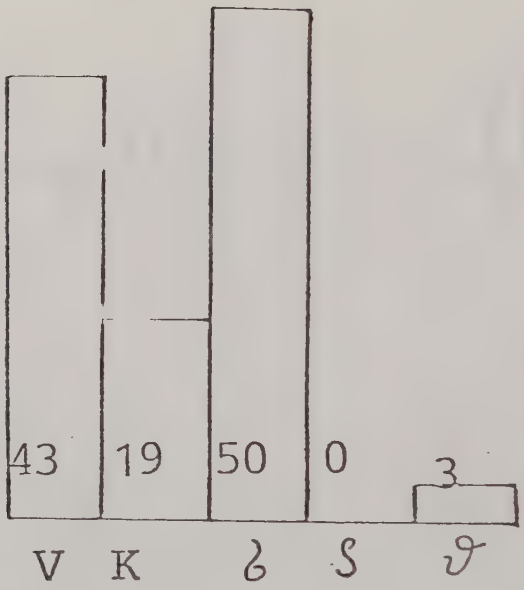


ABB. 7-b

GRAPHOELEMENTE IM SÄULENDIAGRAMM DER GLEICHEN VPN.

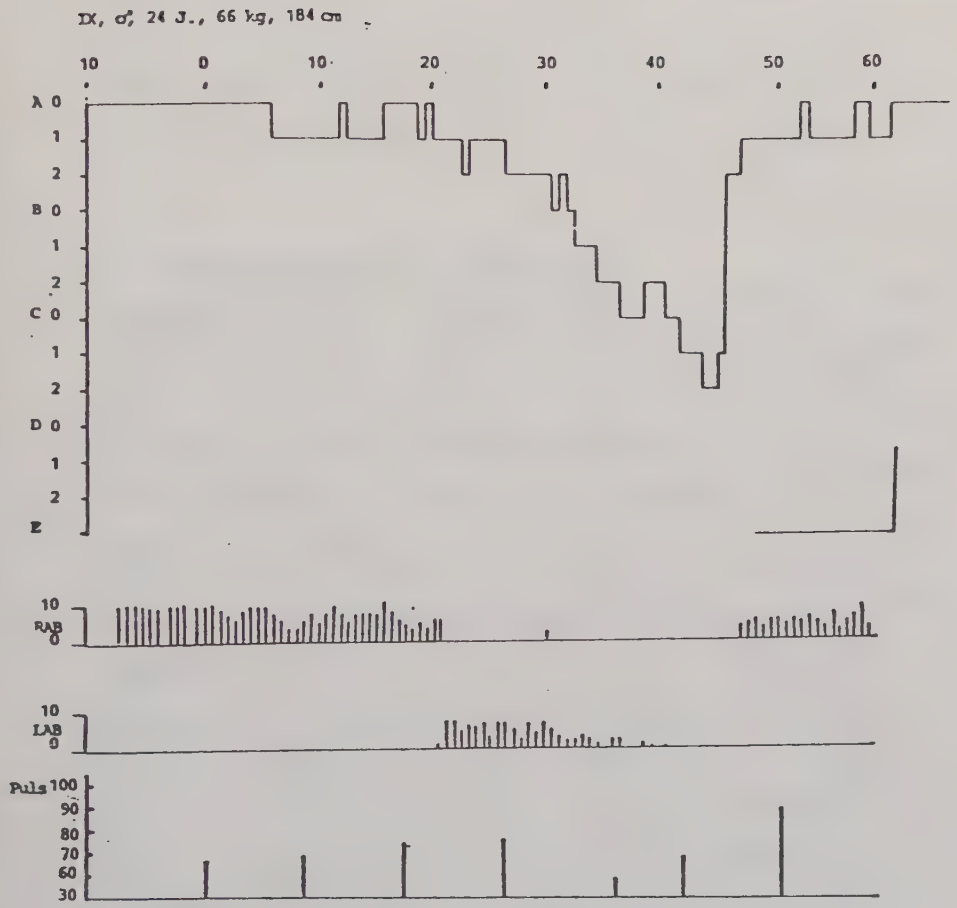


ABB. 7-a

VIGILANZSTADIEN EINER REPRÄSENTATIVEN VPN. MIT DER OKULOGRAMMAUSWERTUNG VON RAB UND LAB (RASCHEN UND LANGSAMEN AUGENBEWEGUNGEN. PULSVERHALTEN (I.V.-APPLIKATION).

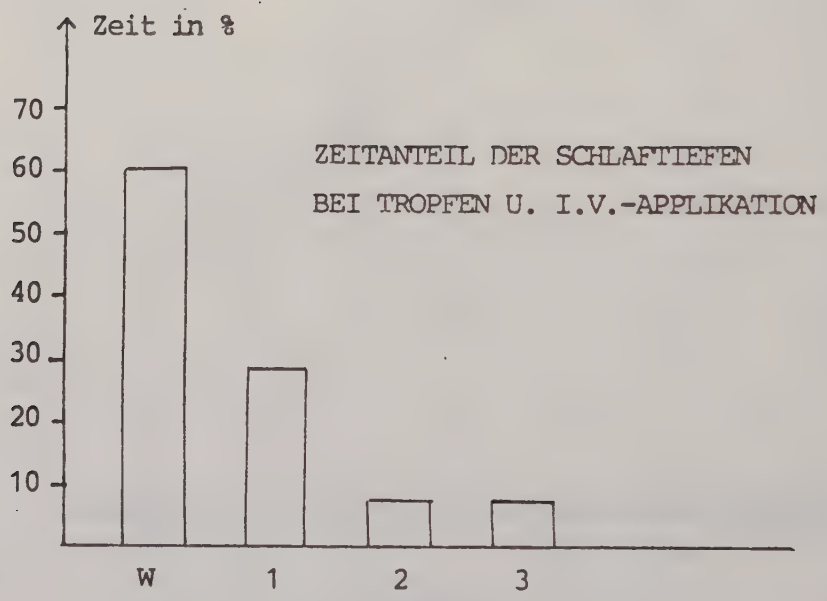


ABB. 7d

MITTELWERT DES PROZENTUALEN SCHLAFANTEILS DER SCHLAFTIEFEN ALLER EEG-ABLEITUNGEN (NACH RECHTSCHAFFEN).

K-Komplexen, Vertex-Wellen und an Grapho-Elementen, Sigma- und Theta-Wellen bei typischen paradoxen VBR. (Abb. 6 u. 7)

Der durchschnittliche Schlafanteil (Grad 1 bis 3 nach Rechtschaffen) lag hier in der ersten Stunde mit 45 % der Zeit deutlich höher.

4.8. Pharmakokinetik

Die Bestimmung der Droperidol-Plasmakonzentrationen erfolgte radioimmunologisch durch das Department of Clinical Pharmacology, Janssen-Pharmazeutika.

In den Tabellen (2-4) sind die Plasmakonzentrationen aller Vpn. in Einzelwerte aufgeführt, zusätzlich auch in Mittelwerten innerhalb der jeweiligen Applikationsform für jeden Zeitpunkt mit Angabe der Konfidenzintervalle.

Die Tabelle (5) beinhaltet die Bioverfügbarkeitsdaten wie biologische Halbwertzeit (HWZ)($T_{1/2}\beta$), Zeitpunkt und Höhe der maximalen Plasmakonzentration (t_{max} und c_{max}) für die oralen Applikationsformen (Tropfen und Tabletten), jeweils mit den auf das Körpergewicht und die Körperoberflächen bezogenen Korrekturwerten.

Diese Korrekturwerte basieren auf den Werten der Tabelle (1), in der die Probandenmerkmale wie Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und auch die errechneten Dosierungsmengen pro kg Körpergewicht (mg/kg) und pro m^2 Körperoberfläche (mg/m^2) enthalten sind.

TROPFEN

ZEIT (Stunden)	DROPERIDOL in ng/ml Plasma					
	I	II	III	IV	V	Durchschn.+S.D.
1/4	1.80	1.18	1.14	3.10	4.94	2.43 ± 1.61
1/2	40.0	26.2	21.2	49.7	42.0	35.8 ±11.8
1	60.5	57.1	62.5	74.9	58.6	62.7 ± 7.10
2	46.7	58.9	43.1	58.6	41.4	49.7 ± 8.45
3	30.2	39.0	34.1.	34.7	35.2	34.6 ± 3.14
4	22.5	33.0	22.5	27.4	26.0)	26.3 ± 4.33
6	9.58	14.9	11.7	12.8	17.5	13.31 ± 3.04
8	5.18	8.44	10.4	9.12	10.3	8.69 ± 2.13
12	1.68	3.18	1.52	2.16	2.58	2.22 ± 0.68
	215.4	274.3	227.9	274.3	255.6	249.5 +26.9
	181.0	287.7	249.5	321.4	176.3	243.2 +64.2
	196.3	298.0	245.3	311.5	209.3	252.1 +51.6

TAB. 2

INDIVIDUELLE UND DURCHSCHNITTLICHE DROPERIDOL-PLASMAKONZENT. ERRECHNETE BIOVERFÜGBARKEIT (AUC) MIT KORREKTUR FÜR KÖRPERGEWICHT (FAKT. 0,3) UND FÜR KÖRPEROBERFLÄCHE (FAKTOR 11,3). (TROPFEN).

ZEIT (Stunden)	DROPERIDOL in ng/ml Plasma						
	VI	VII	VIII	IX	X	Durchschn.	+S.D.
1/4	123	148	145	150	118	137	±15.1
1/2	86.9	123	115	125	105	111	±15.6
1	64.4	91.9	74.8	87.3	83.8	80.4	±10.9
2	37.6	56.8	39.5	61.4	57.4	50.5	±11.1
3	23.6	30.2	29.9.	36.7	45.5	33.2	± 8.30
4	16.6	18.4	27.4	27.4	33.7	24.7	± 7.09
6	7.27	8.43	10.1	18.1	14.2	11.61	± 4.47
8	3.98	3.34	5.05	5.71	8.39	5.29	± 1.96
12	0.65	0.76	1.24	1.73	1.69	1.21	± 0.50
AUC_0^-	240.6	323.3	311.7	264.5	361.6	300.3	+48.1
AUC_0^- 0.3	282.0	306.0	341.3	261.9	428.8	324.0	+65.7
AUC_0^- 11.3	273.2	320.5	338.7	279.3	389.2	320.2	+47.4

TAB. 3

INDIVIDUELLE UND DURCHSCHNITTLICHE DROPERIDOL-PLASMAKONZENT. ERRECHNETE BIOVERFÜGBARKEIT (AUC) MIT KORREKTUR FÜR KÖRPERGEWICHT (FAKT. 0,3) UND FÜR KÖRPEROBERFLÄCHE (FAKTOR 11,3). (INTRAVENÖSE APPLIKATION).

ZEIT (Stunden)	DROPERIDOL in ng/ml Plasma					
	XI	XII	XIII	XIV	XV	Durchschn. +S.D.
1/4	0.20	0.14	0.01	0.01	0.01	0.07 +0.09
1/2	37.1	7.04	0.13	0.18	0.26	8.94 ±16.0
1	51.9	31.5	2.92	39.4	5.50	26.2 ±21.4
2	60.3	26.6	40.6	43.4	30.3	40.2 ±13.2
3	44.9	24.4	26.4.	37.1	38.4	36.2 ± 7.43
4	29.5	21.8	30.3	34.0	21.0	27.3 ± 5.69
6	15.47	12.13	23.7	22.2	11.7	17.01 ± 5.63
8	8.30	5.50	8.82	10.11	4.24	7.39 ± 2.43
12	2.90	1.88	3.42	3.46	2.56	2.72 ± 0.89
AUC_0^-	263.8	153.3	205.4	242.7	145.7	202.2 +52.5
AUC_0^- 0.3	252.8	138.1	166.5	272.7	122.5	190.5 +68.2
AUC_0^- 11.3	261.5	1250.6	184.2	268.9	136.1	200.3 +61.9

TAB. 4

INDIVIDUELLE UND DURCHSCHNITTLICHE DROPERIDOL-PLASMAKONZENT. ERRECHNETE BIOVERFÜGBARKEIT (AUC) MIT KORREKTUR FÜR KÖRPERGEWICHT (FAKT. 0,3) UND FÜR KÖRPEROBERFLÄCHE (FAKTOR 11,3). (TABL.).

Applikations-form	Vpn. Nr.	T_{max} (Stdn.)	C_{max} ng/ml	(C_{max}) corr. (ng/ml)	$T_{1/2}^{\beta}$ (Stdn.)	AUC (ng.h/ml)	(AUC) corr. (ng.h/ml)
	I	1.0	60.5	50.8	2.07	215.5	181.0
	II	1.5	58.9	61.8	2.36	274.3	287.7
Tropfen	III	1.0	62.5	68.4	2.17	227.9	249.5
(20 mg p.o.)	IV	0.8	74.9	87.8	2.18	274.3	321.4
	V	1.7	58.6	40.4	2.53	255.6	176.3
Durchschnittswert	S.D.	1.0	63.1	61.8	2.26	249.5	243.2
		±0.3	±6.79	±18.0	±0.18	±26.9	±64.2
	XI	1.5	60.3	57.8	2.26	263.8	252.8
	XII	1.0	31.5	28.4	2.34	153.3	138.1
Tabletten	XIII	2.0	40.6	32.9	2.68	205.4	166.5
(20 mg p.o.)	XIV	1.5	43.4	48.8	2.65	242.7	272.7
	XV	3.0	38.4	32.3	2.30	145.7	122.5
Durchschnittswert	S.D.	1.8	42.8	40.0	2.45	202.2	190.5
		±0.8	±10.7	±12.6	±0.20	±52.5	±68.2

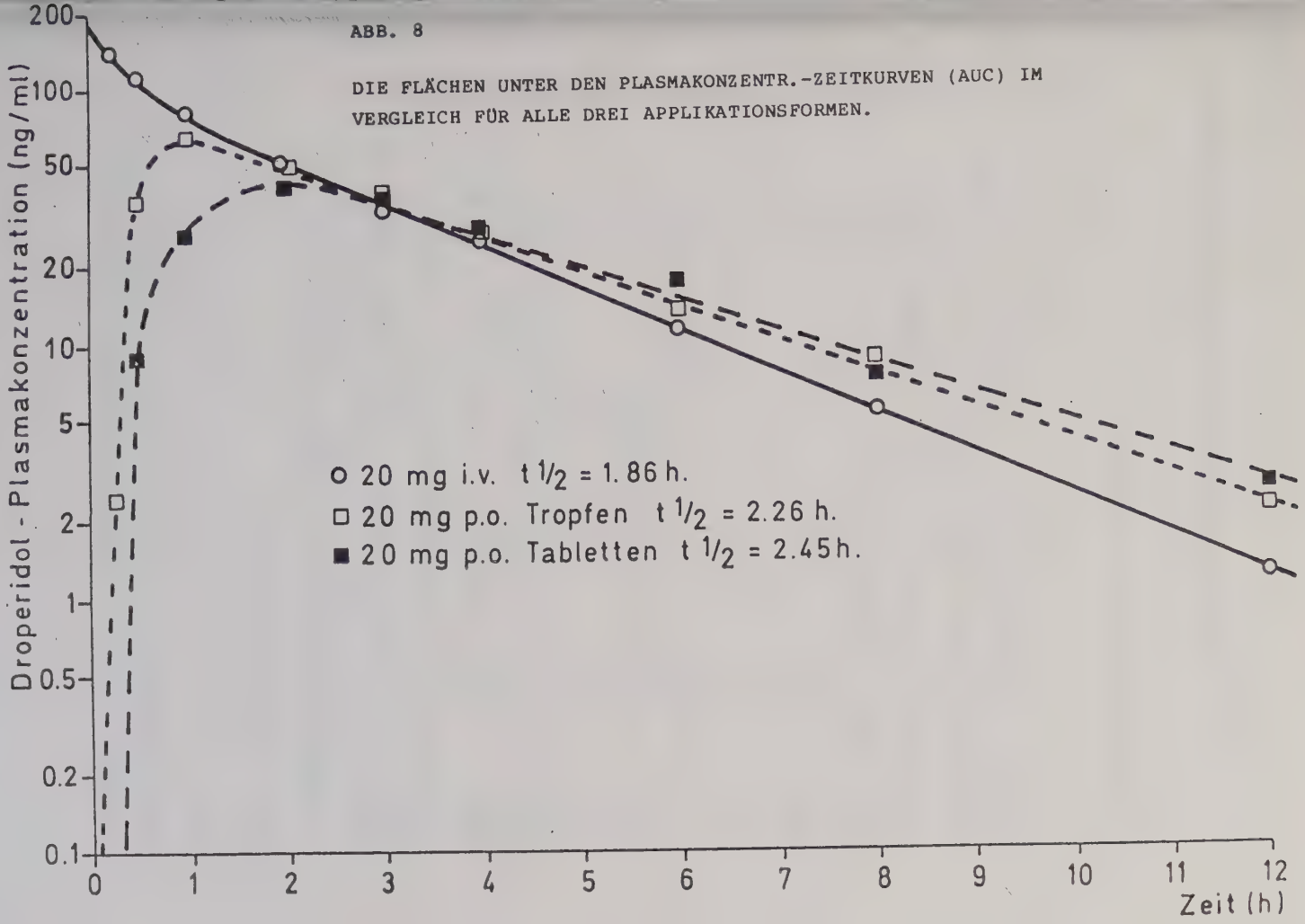
TAB. 5 BIOLOG. HWZ ($T_{1/2}^{\beta}$), ZEITPUNKT UND HÖHE DER MAX. PLASMAKONZENTRATION (T_{max} UND C_{max}) FÜR DIE ORALEN APPLIKATIONSFORMEN (TROPFEN UND TABLETTEN)

Die Plasma-Maximalkonzentration (c_{max}) für Tabletten wurde durchschnittlich mit 42,8 mg/ml nach 1,8 Stunden (t_{max}) erreicht.
Die Maximalkonzentration für die Tropfen-Applikation wurde durchschnittlich mit 63,1 mg/ml (c_{max}) nach 1,0 Stdn. (t_{max}) erreicht.
Für die Tablettenform waren die Plasmakonzentrationswerte nach 2,26 Stdn., für die Tropfenform nach 2,45 Stdn. auf die Hälfte der Maximalwerte abgesunken.

Die Plasmakonzentrationszeitwerte für die Teil- und Gesamtflächen unter den Kurven (AUC) werden für alle Probanden jeder Applikationsform einzeln aufgeführt (nach dem Mehrkompartimentmodell), und jeweils - bezogen auf Körpergewicht $(AUC)_{0,3}$ und Körperoberfläche $(AUC)_{11,3}$ - korrigiert angegeben, die errechneten Mittelwerte mit den Konfidenzbereichen (Tabelle Nr.2-4).
In Abbildung (8) werden alle drei Applikationsformen durch die Flächen unter den Plasmakonzentrationszeitkurven (AUC) vergleichend gegenübergestellt.

ABB. 8

DIE FLÄCHEN UNTER DEN PLASMAKONZENTR.-ZEITKURVEN (AUC) IM VERGLEICH FÜR ALLE DREI APPLIKATIONSFORMEN.



5. DISKUSSION

5.1. Psychische Funktionsminderung

Zur Erfassung eines möglichst breiten Spektrums an Wirkungen und Nebenwirkungen bedienten wir uns - neben ergänzenden, zusätzlichen gezielten Befragungen - psychopathometrischer Verlaufsbeobachtungen. Diese Testverfahren beschränken sich primär auf die quantitative Abschätzung der Herabsetzung psychischer Leistungen.

5.1.1. Subjektiv erfaßte psychische Funktionsminderung nach Befragung und Beobachtung

Schon in der Frühphase dieser Versuchsreihe, d.h. mit Beginn des Wirkungseintritts der Substanz fordern 12 der 15 Versuchspersonen vorübergehend, jedoch eindringlich, teilweise panikartig den sofortigen Abbruch des Gesamtversuches. Der Grund ist eine quälende innere Unruhe, die möglicherweise durch die erzwungene Ruhiglage während der EEG-Ableitung besonders intensiv empfunden wird.

Analog dazu wird von einigen Autoren über gesteigerte Operationsangst und Agitiertheit nach Prä-Medikation mit DHB berichtet (4; 30; 18). Symptome nach DHB-

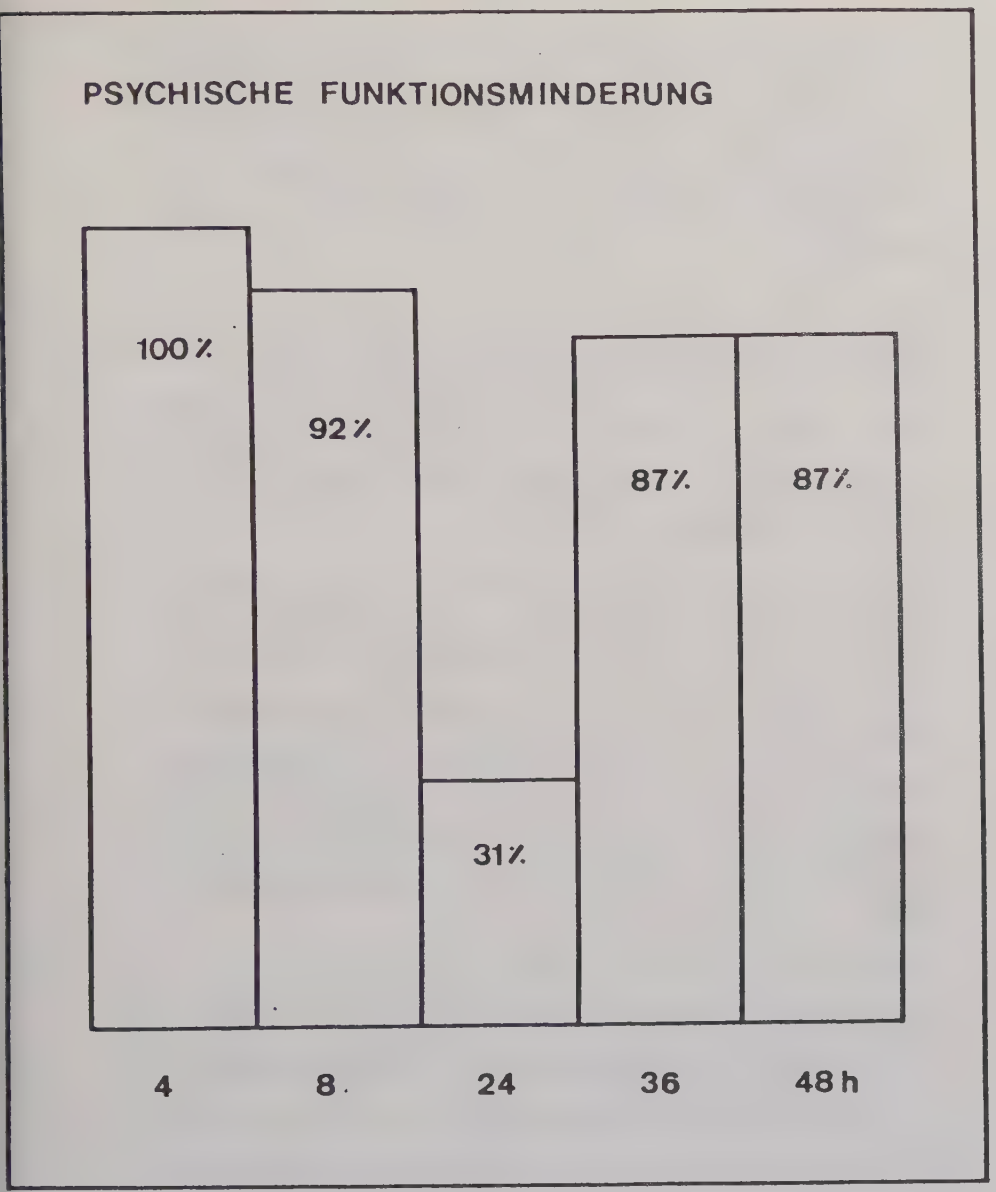


ABB. 9

PROZENTUALE HÄUFIGKEIT EINER PSYCHISCHEN FUNKTIONSMINDERUNG IN ABHÄNGIGKEIT ZUM APPLIKATIONSZEITPUNKT.

Medikation wie "müde, benommen, verlangsamt" werden als großteils "gewünschte Wirkung" angenommen. "Der Patient erscheint ruhig und an seiner Umgebung desinteressiert" (6) oder zeigt "Distanzierung von der Umwelt" (4).

Diese "pseudo-sedative" Komponente ähnelt nach BRÜCKNER (6) dem schweigsamen oder in sich gekehrten Depressiven, der auf Grund seiner psychischen Indifferenz häufig Anlaß zu Fehldeutungen seiner Situation durch Ärzte und Pflegepersonal gibt.

Einer unserer Probanden (Nr. 2) bot innerhalb des Zeitraumes 4-48 h nach DHB-Applikation das Vollbild einer tiefen Depression ("Verlassenheitsgefühl, Lebensleere, Angst vor Wiedererleben der Panik-Symptome"), Vpn. Nr. 5 schilderte das Auftreten einer Depression für den Zeitraum nach dem ersten Tag, 5 weitere Probanden erscheinen im gleichen Zeitraum völlig teilnahmslos und desinteressiert.
Eine Palette ähnlicher Zustände, wie sie von zahlreichen Autoren beschrieben werden, reicht von "unangenehme psychische Sensationen" bis zu "extremen Vernichtungsgefühlen" (42; 51; 30; 38; 18).

Unter anderem rechnen FLÜGEL und WIECK (18) mit dieser Art Funktionspsychose im leichten bis mittelschweren Durchgangssyndrom in einer geschätzten Häufigkeit von 1 bis 2 %. Störungen dieser Art müssen jedoch (57) viel häufiger angenommen werden, weil sie "erst post-operativ durch ausführliche Unterhaltungen mit dem Patienten in Erfahrung gebracht werden können", oder wenn die Patienten "eine Vergleichsmöglichkeit haben mit einer Narkose durch Barbiturateinleitung".
Nach STEVENSON (51) klagen ca. 4 bis 5 % aller Patienten über psychische Alterationen (die Skala reicht von "lästig" bis "entsetzlich"), über die Hälfte der Patienten klagen im Rahmen einer Medikation mit DHB über "unangenehme Empfindungen und Erfahrungen".

Noch nach mehreren Wochen findet sich nicht ein einziger Proband aus unserem Kollektiv dazu bereit, trotz verlockender finanzieller Angebote, diese Substanz zu erneuten Versuchszwecken noch einmal einzunehmen.

Mit der Frage einer individuellen Disposition zu psychischen Alterationen beschäftigen sich FLÜGEL und WIECK (18) ausführlicher. Bei Menschen in Konfliktsituationen bzw. mit psychisch-vegetaiven Störungen oder Patienten mit primär psychopathologischen Ver-

änderungen (wie z.B. endogener Psychose, Funktionspsychosen, Medikamentenabusus, Alkoholismus) (42) - wird eine besonders große Variationsbreite der symptomatologischen Ausgestaltungen im leichten und mittelschweren Durchgangssyndrom angenommen.

Zur Auslese unseres Untersuchungskollektivs wurde eine besondere psychische Belastbarkeit nicht ertestet, als Vorbedingung auch nicht gefordert.

Die Prä-Disposition bei Patienten muß jedoch eher noch ungünstiger eingeschätzt werden als bei gesunden Probanden, da vor der OP ein Zustand gesteigerter psycho-vegetativer Anspannung oder Störbarkeit anzunehmen ist (18), den auch EYSENCK (17) durch einen erhöhten "Neurotizißmus"-Score vor Prä-Medikation feststellen konnte. Diese noch weitgehend ungeklärten Fragen sind für die Prä-Medikation und auch hinsichtlich der post-operativen Funktionspsychosen von erheblicher Bedeutung.

5.2. Testergebnisse

Beeinflussung der Befindlichkeit, Konzentration, Belastbarkeit, Merkfähigkeit und Reaktionsfähigkeit.

Die Verminderung der psychischen Belastbarkeit und Ausdauer wird bei den meisten Probanden im KL-Test

nach 4 Stdn. hochsignifikant, noch deutlicher nach 8 Stdn. Gerade bei diesem Test, der besonders hohe Anforderungen hinsichtlich Konzentration und Durchhaltevermögen stellt, kam es zu krassen Leistungseinbrüchen bei 6 Vpn., die 90 bis 140 % mehr Zeit zur Lösung der Aufgaben aufwenden mußten. Die Einschränkung der konzentrativen Belastungstoleranz wird auch in den kürzeren Konzentrationstests (d2-Test, Zahlensymboltest) signifikant erkennbar, wenn auch vergleichsweise weniger gravierend.
Für diesen längeren Beobachtungszeitraum nach Applikation von DHB gibt es noch keine vergleichbaren Untersuchungen. BRANDT und Mitarb. (4) allerdings haben in einer ähnlichen Testreihe schon 30 Min. p.a. eine gleichermaßen signifikante Verringerung der intellektuellen Konzentrations- und Merkfähigkeit beobachten können.

Auch die optisch-visuelle Auffassungs- und Koordinationsgabe, wie sie im Zahlensymbol- und d2-Test geprüft wird, zeigt sich durch DHB über den Zeitraum bis 8 Stdn. p.a. signifikant vermindert.
Im Labyrinth-Test wird ein entsprechender Leistungsabfall nur tendenziell erfaßt, wohl, weil der erhebliche Übungseffekt unberücksichtigt bleiben muß, der nach solch kurzen Zeitabständen nicht sicher abschätzbar ist.
24 Stdn. p.a. sind in dieser Testreihe keine signifikanten Leistungseinschränkungen mehr zu verzeichnen.

Das Reaktionsvermögen und die Konzentration auf optische und akustische Reize ließen in den ersten 4 Stdn. deutlich nach, jedoch nicht signifikant. Besonders litt in diesem Zeitraum die feinmotorische Bewegungsführung (Liniennachfahren). Die meisten Vpn. ließen im Liniennachfahren die notwendige Akribie vermissen, so daß die Fehlerzunahme überraschend hoch ausfiel.
Bis zum 24 p.a.-Test normalisierte sich die Feinmotorik hinsichtlich Präzision, Reaktion und Konzentration völlig.

Die Beeinträchtigung der Feinmotorik als extra-pyramidale Bewegungsstörung - schon in der veränderten Handschrift zu beobachten - gilt als Merkmal neuroleptischer Wirkung. Sie wird in ihrer Dosisabhängigkeit ("neuroleptische Schwelle") zur Messung der neuroleptischen Potenz eines Pharmakons genutzt (38).

BRANDT und Mitarb. (4) geben für vergleichbare feinmotorische Tests schon 30 Min. p.a. ein gleichsinniges Nachlassen der feinmotorischen Koordinationsleistungen an.
Bemerkenswert erscheint, daß die von den meisten Vpn. subjektiv empfundene Unfähigkeit, im Strassenverkehr adäquat zu reagieren, durch diese Konzentrations- und Reaktionstests 24 Stdn. p.a. nicht erfaßt wird. Diese Beobachtung stimmt mit Publikationen von PÖLDINGER (38) weitgehend überein.

5.3. Extrapyramidal-motorische Funktionsstörungen

Grobmotorische Störungen des extrapyramidalen Systems nach Neuroleptika in der Variationsbreite Akinesie, hyperkinetische Dystonie bis zur schweren Akathisie werden im Schrifttum als Ausdruck des neurophysiologischen Wirkmechanismus beschrieben.

Frühdyskinesien wie Myoklonien der Rücken- und Armmuskulatur und ein Zungen-Schlund-Krampf traten bei drei Probanden vorübergehend, unmittelbar nach Wirkungseintritt bzw. innerhalb der ersten Stunde p.a. auf.

Dyskinesien zu diesem frühen Zeitpunkt werden in der Literatur seltener beschrieben : STEGBAUER et al (49) beobachteten eine Torticollis 3 Min. p.i., TORNETTA (52) registrierte sofort nach Injektion in 8 % (n=50) der Fälle Muskelverspannungen an Thorax, Schlund, Extremitäten und auch generalisiert.
Ähnliche, sehr seltene Beobachtungen finden sich bei anderen Autoren (26; 35).

Schwere, in zwei Fällen therapiebedürftige Krämpfe wie Torti- und Retrocollis, Gesichts- und Blickkrämpfe ereigneten sich in den folgenden 6 Stdn. bei 4 weiteren Vpn. Übereinstimmend entstanden diese Dystonien in Momenten geistiger Anspannung bzw. körperlicher Entspannung, während des Rechentestes und beim Fernsehen.

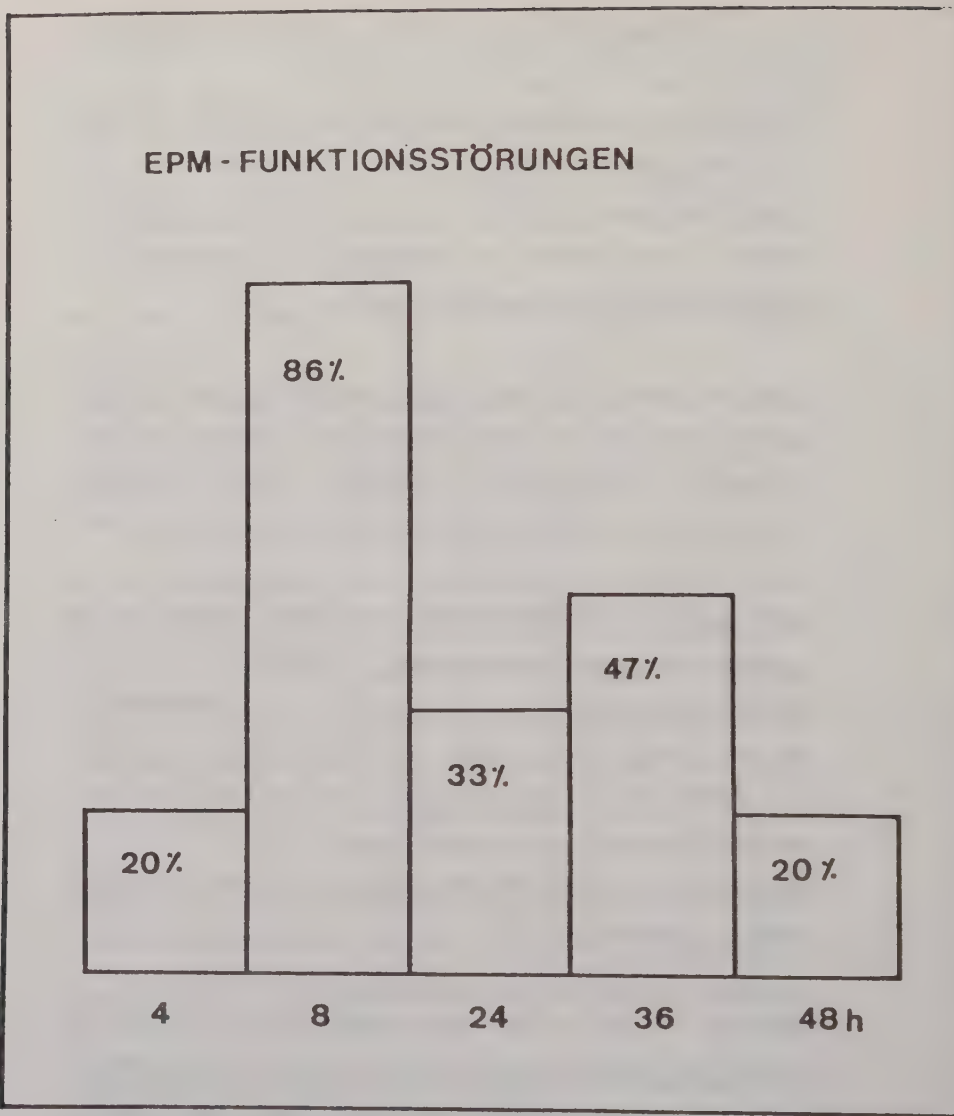


ABB. 10

PROZENTUALE HÄUFIGKEIT DER EPM-FUNKTIONSSTÖRUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT ZUM APPLIKATIONSZEITPUNKT.

Diese Beobachtung deckt sich mit den Erfahrungen anderer Autoren, wonach Dyskinesien besonders bei Ablenkung in entspannten Situationen auftreten (34); meistens "in der Erholungsphase" (35) bzw. "in der weniger problematischen post-operativen Phase (28).

Fast alle unsere Versuchspersonen (93 %, n=14)litten im Verlauf des ersten Tages unter Akathisie, 47 % (n=7) spürten diese quälende, unaufhörliche motorische Unruhe bis 36 Stdn. p.a., zum Teil sogar noch darüber hinaus.

EPM-Störungen werden von den meisten Autoren 6 bis 12 Stdn. (28) nach Applikation angenommen. Die Angaben differieren jedoch erheblich : ZINDLER (57) und CORODETZKI et al (9) räumen ein, daß diese Störungen noch 18 bis 24 Stdn. p.a. auftreten können.
RIVERA et al (41) hält Dystonie 24 bis 48 Stdn. nach der Substanzeinnahme für normal, DOENICKE et al (12) und SIKER et al (46) beobachteten über 36 bis 70 Stdn. p.a. hinaus eine erhebliche Akathisie. Ähnliches berichten MAYRHOFER et al (30), wenn Patienten vor lauter innerer Unruhe unfähig waren, noch in der zweiten und dritten post-operativen Nacht eine geeignete Schlafposition zu finden.

Diese Beobachtungen lassen sich auch möglicherweise so erklären, daß nach 24 Stdn. erst ca. 83 % der Substanz aus dem Organismus eliminiert sind (47) und nach 96 Stdn. noch 1,2 % des Droperidols im Körper verblieben sind.

Droperidol wird schnell im Körper verteilt, die höchsten Konzentrationen im Tierversuch (47) sind im Gehirn und in der Leber nachzuweisen. Nach 4 Stdn. liegt die Substanzaktivität im Gehirn noch bei ca. 20 %, während sie im Blut schon auf 4 % abgesunken ist, so daß auch Korrelationen zwischen Gehirnspiegel und neuroleptischer Aktivität anzunehmen sind. Dies erscheint umso wahrscheinlicher, da die Droperidol-Wirkung im ZNS von Veränderungen der Zellmembran-Permeabilität in solchen Gehirnarealen abhängig ist, in denen die Synapsen Dopamin, Noradrenalin und Serotonin enthalten, und somit ein Konkurrieren mit dem Permeabilitätsregulator um denselben Rezeptor vermutet wird (3).

Uneinheitlich sind in der repräsentativen Literatur die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens der EPM-Störungen : nach KREBS (28) und den meisten anderen Autoren sind die EPMS-Wirkungen von Droperidol auf Grund seiner kürzeren Wirkdauer und schnellen Elimination viel seltener als die anderer Butyrophenon-Derivate, für die diese Störungen mit etwa 10 % angegeben werden.

TORNETTA (52) beobachtete Dyskinesien in 8 % (n=50), Akathisie in 4,6 % (n=29) der Fälle, EPMS-Krämpfe sogar nur bei zwei Patienten (0,3 %). Ähnlich selten werden diese Reaktionen von anderen Untersuchern (26; 42; 41) verzeichnet.

Eine viel größere Übereinstimmung mit unserem Versuchskollektiv findet sich allerdings bei CORODETZKI et al (9), die bei einer Gruppe von 15 Probanden 7 extrapyramidale Reaktionen nach einer DHB-Dosis von 2,5 bis 10 mg beschreiben. Bei SIKER et al (46) sind sogar 9 der 10 Probanden von teilweise bis zu 36 Stunden anhaltender Akathisie betroffen, DÖRNER et al (13) und KECK (27) setzen das Auftreten der EPM-Störungen mit 30 % der Fälle an.

Diese Unterschiede in den Angaben liegen zum Teil in der Tatsache begründet, daß die EPMS-Symptomatik in der post-operativen Phase häufig durch zusätzliche Medikamente, wie z.B. Tranquilizer, kaschiert wird. Zum anderen muß eine hohe Dunkelziffer an Nebenwirkungen angenommen werden, da ein notwendiges gezieltes Befragen der Patienten meistens unterbleibt (57).

Nach PIECK (36) und PÖLDINGER (38) sind ältere Patienten gefährdeter hinsichtlich eines Parkinson-Syndroms. ETSCHENBERG (16) und PÖLDINGER (38) schreiben die motorischen Unruhezustände (= Dyskinesien) vermehrt jungen kräftigen Leuten zu, auch aufgrund zu niedriger Dosierung. TORNETTA (52) sieht hingegen keinerlei

Zusammenhang zwischen EPMS-Symptomatik und Alter, Geschlecht und Droperidol-Dosierung.

Trotz dieser anfänglichen Widersprüche setzt sich heute die Ansicht durch, daß neben der individuellen neuroleptischen Schwelle, die Höhe der Dosierung in Bezug auf Nebenwirkungen die wichtigste Rolle spielt. (38). In der Konsequenz werden die Droperidol-Dosis z.B. im Rahmen der NLA zunehmend reduziert und die klassische NLA Typ 2 methodisch variiert (29). Trotzdem nehmen viele Autoren in ihren Ausführungen über Droperidol die "gelegentlichen EPMS-Störungen" noch billigend in Kauf, zumal sie leicht beherrschbar seien.

Anzeichen für eine Akinesie beobachteten wir in unserem Probanden-Kollektiv nicht, diese Nebenwirkung tritt erst nach Langzeit-Applikation auf (13; 38).

5.4. Vegetative Symptomatik

Neuroleptika greifen vorwiegend am Stammhirn an und beeinflussen so charakteristischerweise auch das vegetative Nervensystem.

Droperidol verursachte insgesamt bei 86 % (n=13) unserer Probanden Nebenwirkungen mit vegetativer

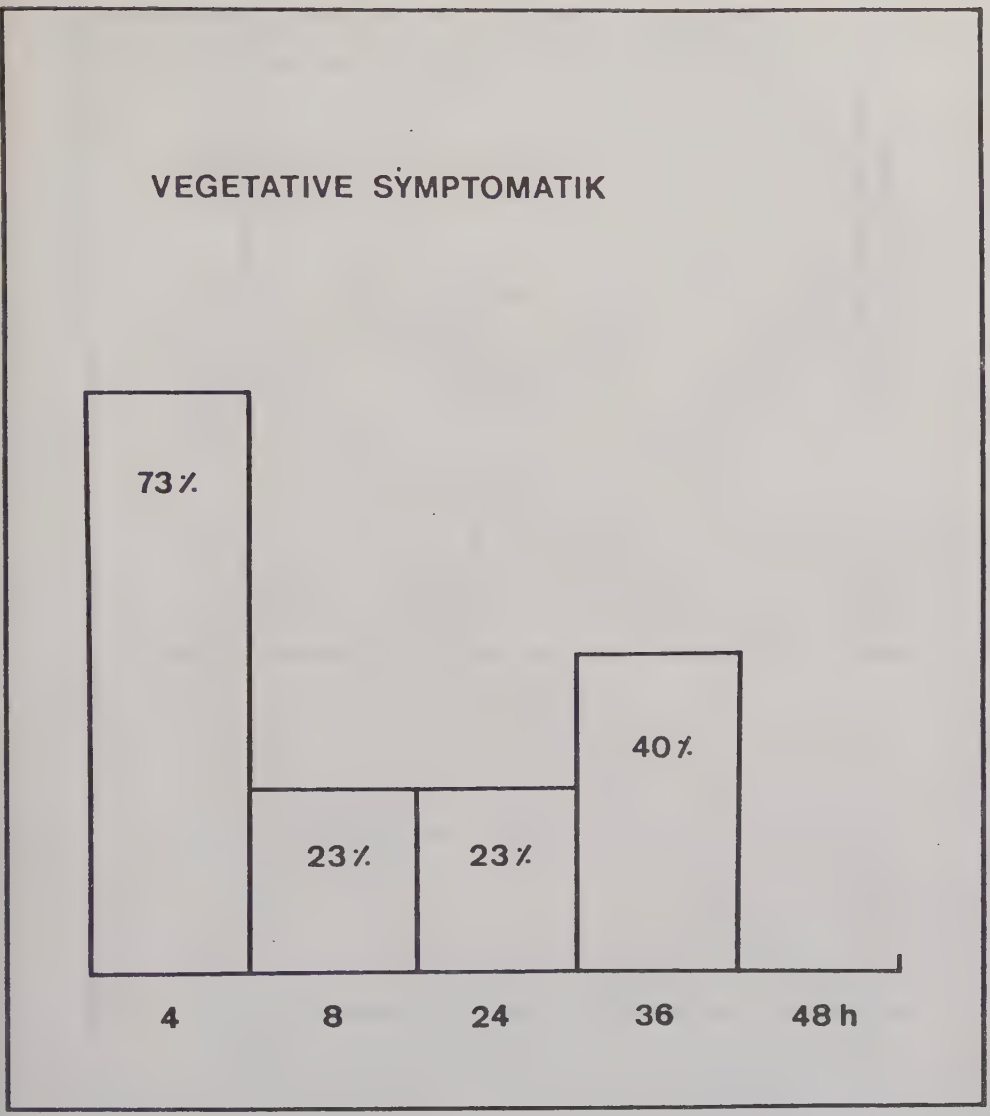


ABB. 11

PROZENTUALE HÄUFIGKEIT EINER VEGETATIVEN SYMPTOMATIK IN ABHÄNGIGKEIT ZUM APPLIKATIONSZEITPUNKT.

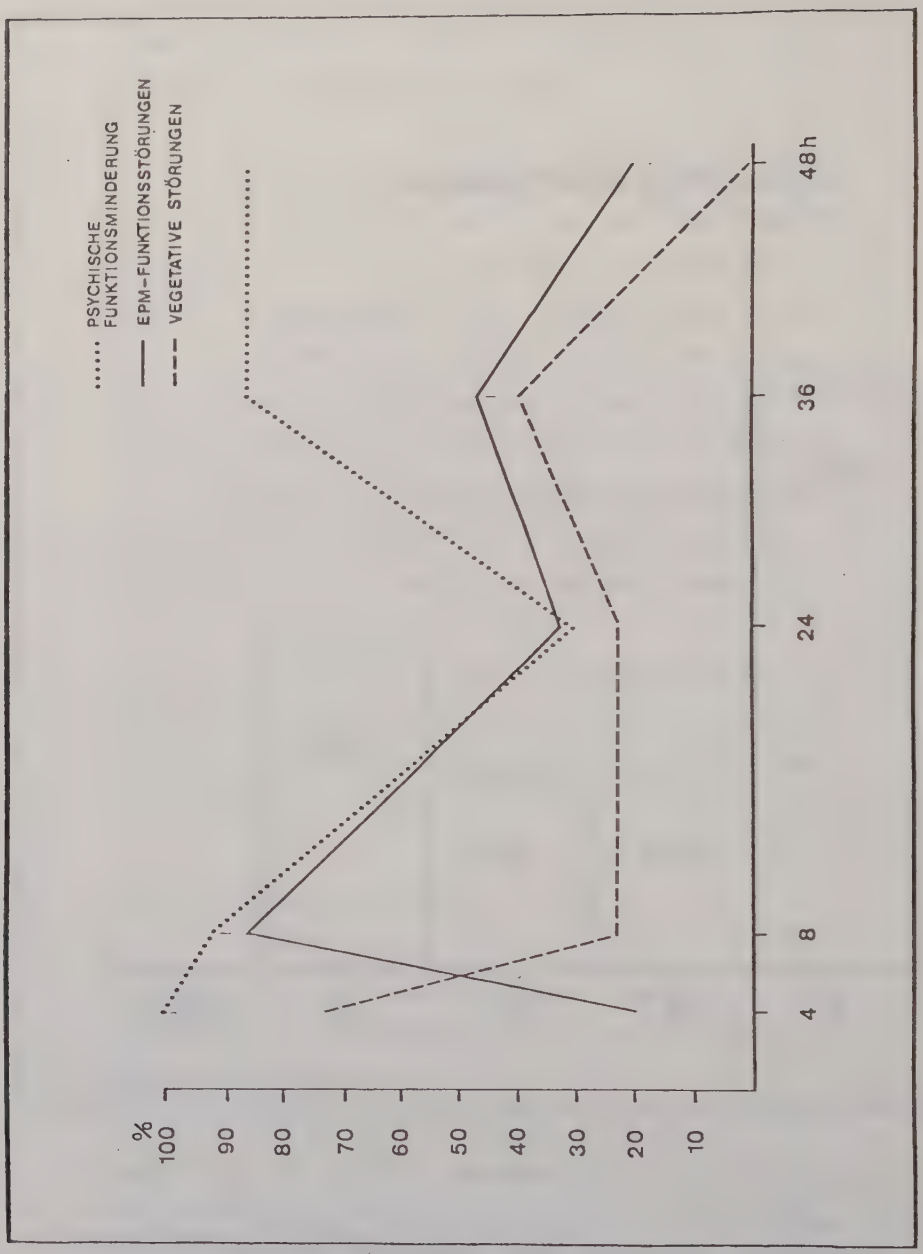


ABB. 12

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG DER PROZENTUALEN HÄUFIGKEIT PSYCHISCHER FUNKTIONSMINDERUNG, DER EPM-FUNKTIONSSTÖRUNGEN UND DER VEGETATIVEN STÖRUNGEN IM BEOBACHTUNGSZEITRAUM VON 2 TAGEN.

Symptomatik : Die meisten Probanden klagten bei Wirkungseintritt über eine verstopfte Nase, einige über Schwindel im Liegen, vereinzelt wurden auch Atmungsbehinderung, Lichtscheu, geschwollene Zunge, Polyurie und Akkommodationsstörungen angegeben.

Diese Beobachtungen beruhen großteils auf atropinartigen und anticholinergischen Effekten, die ganz analog in frühreren Untersuchungen mit Droperidol schon beschrieben wurden (4; 12; 27; 11; 37).

Auffallend war jedoch das erneute Auftreten vegetativer Reaktionen wie Schweißausbrüche, Photophobie, Zittrigkeit, Schwindelgefühl, aber auch anhaltende Appetitlosigkeit über den Zeitraum von 24 Stdn. hinaus bei 40 % (n=6) unserer Probanden.
Nur DEGKWITZ (11) und auch DOENICKE et al (12) berichten von überschießenden vegetativen Reaktionen u.a. bei mäßiger körperlicher Anstrengung in einem ähnlichen Zeitausmaß.

5.5. Beeinflussung der Herzfrequenz, des Blutdruckes und der Körpertemperatur

Auf Grund der Literaturangaben über Neuroleptikawirkungen muß mit einem Blutdruckabfall, einer leichten Herzfrequenzbeschleunigung und einer Temperatursenkung gerechnet werden (28; 38).

Die gemessenen Daten an unserem Probanden-Kollektiv zeigten interindividuell unterschiedliche Tendenzen, aus denen keine Regel abgeleitet werden kann. Um unvorhergesehenen, größeren Blutdruckabfällen zuvorzukommen, wurde per infusionem Volumen substituiert, so daß mit einer leichten Verfälschung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte gerechnet werden muß.
Erwähnenswert bleibt jedoch, daß ein Proband ca. 4 Stdn. nach i.v.-Applikation im Rahmen einer massiven orthostatischen Dysregulation kollabierte. Zudem bleibt offen, ob nicht auch die vereinzelt angegebene Schwindelsymptomaik Ausdruck zwischenzeitlicher hypotoner Phasen gewesen ist.
Temperatur und Herzfrequenz blieben weitgehend unbeeinflußt.

5.6. EEG

Im Schrifttum (12; 37; 44) werden Droperidol-spezifische EEG-Veränderungen verneint.

Die EEG-Ableitungen unserer Probanden charakterisierten Vigilanz-Stadien zwischen Schläfrigkeit und mittlerer Schlaftiefe. Nach i.v. Applikation wurden im Vergleich zur oralen Tropfen-Applikation tiefere, längere und früher eintretende Schlafphasen erreicht. (s. Abb. 4-7)

Die EEG-Tätigkeit der einzelnen Ableitungen läßt die Interpretation für einen medikamenten-induzierten Schlaf, der für Droperidol charakteristisch gewesen wäre, nicht zu.

Der Eintritt der im EEG aufgezeichneten Schlafphasen stimmt mit dem klinischen Verlauf unseres Versuchs gut überein: Mit Abklingen der ersten Panikreaktion fiel ein Großteil der Probanden in einen leichten Schlaf, der durch die EEG-Aufzeichnungen somit dokumentiert werden konnte.

Zwischen verstärkter Schlaftiefe und erhöhter Droperidol-Bioverfügbarkeit bei i.v.-Injektion (im Gegensatz zur Tropfenapplikation) besteht in unserem Versuch eine gute Korrelation.

5.5. Pharmakokinetik und ihre klinischen Korrelationen

Die Bioverfügbarkeitsdaten für Zeitpunkt und Höhe der maximalen Plasmakonzentration für Droperidol unterscheiden sich in den oralen Applikationsformen - insbesondere auch interindividuell - deutlich.

Droperidol in Tablettenform flutete im Plasma um 44,5 % langsamer an als in Tropfenform. Auch die maximalen Konzentrationen lagen nach Tabletteneinn-

nahme durchschnittlich 32,1 % unterhalb jener nach Tropfeneinnahme.

Bei der rechnerischen Auswertung zeigten die Droperidol-Plasmaspiegel die charakteristische Kinetik eines offenen Zweikompartiment-Modells (22). Mit dem Vergleich der Flächen unter den Kurven wurde die Gleichung für den Plasmaspiegelverlauf nach i.v.-Gabe integriert. Hier zeigte sich für die $AUC-_{Tab}$ (area under the curve für Tabletten) eine verminderte Bioverfügbarkeit, die 81,1 % der Plasmaspiegelwerte erbrachte, die für die Tropfenform ermittelt wurden. Die $AUC-_{Tropf}$ näherte sich der $AUC-_{i.v.}$ auf 83,1 % (s. Abb. 8, Tab. 2 u. 3).

Die oralen Applikationsformen verhielten sich, gemessen an der statistischen Bewertung der AUC-Werte - mit dem gepaarten t-Test nach Student - ohne signifikanten Unterschied, also bioäquivalent.

Die $AUC-_{Tab}$ reicht nur zu 67,4 % an die $AUC-_{i.v.}$ heran, so daß hier keine Bioäquivalenz besteht.

Interindividuelle Resorptionsunterschiede dürften in diesem Fall allerdings maßgeblich mitverantwortlich sein.

Die biologische HWZ ($T_{1/2\ \beta}$) war für alle drei Applikationsformen sehr ähnlich : i.v.-$T_{1/2\beta}$ = 1,86 Stdn., Tropfen-$T_{1/2\beta}$ = 2,26 Stdn. und Tabletten-$T_{1/2\beta}$ = 2,45 Stdn.

Die Eliminierung der Tablettenform war um 8 % langsamer als die der Tropfenform, entsprechend der langsameren Resorptions- und Verteilungszeit.

Diese Werte liegen im Bereich vergleichbarer Literaturdaten (10; 21), wo die HWZ nach Droperidol-i.v.-Injektion 2,2 Stdn., nach i.m.-Injektion 2,3 Stdn. betrug. Auch das relativ geringe Konfidenzintervall deckt sich damit, daß für die Elimination laut CRESSMAN (10) nur wenig inter- und intraindividuelle Differenzen bestehen.
Dies gilt für unsere Untersuchung umsomehr, da es sich um weitgehend gesunde und relativ junge Probanden in den verglichenen Gruppen handelt.

Zahlreiche Autoren berichten aufgrund ihrer Droperidol-Bioverfügbarkeitsdaten beim Menschen (10; 28; 21; 51; 26) und auch bei Tieren (47) über die rasche Metabolisierung des Droperidol und der sehr hohen Gewebepenetrierung.

Nach den Untersuchungen von SCHAER und JENNY (43), die die Plasmaaktivität des Droperidols beim Menschen über 24 Stdn. kontrollierten, besteht eine schnelle Aktivitätsabnahme in den ersten 10 Min., die dann in den folgenden 4 Stunden wesentlich langsamer abläuft.

In Übereinstimmung damit findet sich die Untersuchung an Tieren und Menschen von SOUDIJN et al (47): 15 Min. nach i.v.-Injektion befanden sich 60 % der totalen Radioaktivität des markierten Droperidols in der Leber, 35 % im Blut und im Gehirn. Schon 5 Minuten nach Injektion beim Menschen betrug die nachweisbare Droperidolmenge im Blut nur noch 7,5 %. Diese rasche Verteilung wird auf die hohe Gewebepenetrationsfähigkeit zurückgeführt, die somit auch mit dem schnellen Wirkungseintritt korreliert.

In unserer Untersuchung wurde die subjektive Wirkung schon 2 bis 5 Min. nach i.v.-Injektion, nach Tropfen-Applikation nach 10 bis 15 Min. bemerkt.
Dokumentiert wurden diese Befunde durch die EEG-Aufzeichnungen, die bei i.v.-Injektion nach 25 Min. und bei Tropfen-Applikation nach 38 Min. charakteristische Hirnstromveränderungen für Schlaf zeigten.

Daß trotz der raschen Metabolisierung die zeitliche Steuerbarkeit der Substanz ungenügend sei, wird wiederholt von einzelnen Autoren (12;, 28) bemängelt. Die Wirkungsdauer hängt mit der Akkumulierung und dem Verbleib im Gehirn zusammen (21): Nach 4 Stdn. sind noch 4 % der markierten Substanz im Blut nachzuweisen, jedoch noch 20 % im Gehirn (3). Dabei korrelierten der Droperidol-Gehirnspiegel auch gut mit der neuroleptischen Aktivität (47).

Nach 24 Stdn. sind erst ca. 80 % der Substanz aus dem Körper eliminiert (39), nach 96 Stdn. befinden sich noch 1,2 % im Körper (47).

Die große Wirkdauer wird wahrscheinlich durch den Verbleib dieser Substanz in der Chemorezeptor-Trigger-Zone und im nucleus caudatus verursacht (24; 25; 10).

Ähnliches wurde durch die chemisch verwandten Verbindungen Haloperidol und die Pimozide nachgewiesen (11). Das corpus striatum, Teil des nucleus caudatus, ist eine an Dopamin-Neuronen reichhaltige Region, und dient als gute Erklärung für die anti-emetische und psychomotorisch-sedierende Wirkung der Butyrophenone (48).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Durch gezielte und standardisierte Befragungen, subjektive Verlaufsbeobachtungen und objektivierende psychopathometrische Tests wurden über einen Zeitraum von 48 Stdn. Wirkungen und Nebenwirkungen der Substanz Droperidol (i.v., Tropfen, Tabletten) an 15 gesunden Probanden beschrieben.
Zudem wurden die unterschiedlichen Applikationsformen auf ihre Bioäquivalenz hin geprüft.

Als psychische Funktionsminderung werteten wir den sedierenden Effekt - eine scheinbare psychische Indifferenz - hinter der sich überraschend häufig (bei 92 % unserer Probanden) Funktionspsychosen verbargen - im Sinne eines leichten bis mittelschweren Durchgangssyndrom bei einer Variationsbreite von "müde" bis zu extremen Vernichtungsgefühlen.
Bei 86 % der Probanden (n=13) hält diese psychische Beeinträchtigung, vor allem in Form von Beklemmung und Entschlußlosigkeit, noch über 24 bis 48 Stdn. post-appl. an.
80 % der Vpn. (n=12) registrieren am 1. Versuchstag völlige Appetitlosigkeit, während des 2. Tages sind es immerhin noch 60 % (n=9).
Straßen- bzw. verkehrsunfähig bleiben 66 % (n=10) der Vpn. noch über den 2. Tag hinaus.

Die psychische Belastungstoleranz, Konzentrationsfähigkeit, die visuelle Auffassungs- und Koordinationsgabe werden durch Droperidol noch bis zu 8 Stdn. nach Medikamentengabe erheblich eingeschränkt.

Die feinmotorische Bewegungsführung - ein Merkmal neuroleptischer Wirkung - und das Reaktionsvermögen werden ebenfalls bis zu 8 Stdn. nach Applikation deutlich beeinträchtigt.

Extrapyramidalmotorische Störungen treten in unserem Probanden-Kollektiv insgesamt bei 93,3 % (n=14) auf. 40 % (n=6) der Probanden werden von schnell vorübergehenden Frühdyskinesien betroffen, schwere Dyskinesien innerhalb der ersten 24 Stdn. treten bei 4 Probanden (20 %) auf, wobei zweimal eine medikamentöse Intervention notwendig wird. Akathisie im gleichen Zeitraum tritt bei 13 Probanden (93 %) auf, bis zu 36 Stdn. nach Applikation bei 47 %, über diesen Zeitpunkt hinaus noch bei 20 % unserer Probanden.

Eine vegetative Symptomatik findet sich bei insgesamt 87 % (n=13) unserer Versuchspersonen. Zunächst herrscht Schwindelgefühl und "verstopfte Nase" vor. Überraschenderweise treten manche vegetative Störungen, meist überschießende Schweißausbrüche und Zittrigkeit, bei 40 % unserer Probanden nach 24 Stdn. erstmals oder erneut wieder auf.

Die Droperidol-Bioverfügbarkeit wurde für die einzelnen Applikationsformen nach dem Mehrkompartiment-Modell errechnet, die AUC-Flächen miteinander verglichen.

Demnach reicht die AUC_{Tab} bis auf 81,1 % an die AUC_{Tropf} heran, so daß für die oralen Applikationsformen ein bioäquivalentes Verhalten nachgewiesen wird. Die AUC_{Tropf} nähert sich der $AUC_{i.v.}$ auf 83,1 %. Die interindividuellen Bioverfügbarkeits-Unterschiede bei der Tabletten-Applikationsform verhindern eine Bioäquivalenz zur i.v.-Applikation.

Für die drei Applikationsformen wird eine ausreichend ähnliche biologische HWZ errechnet.

Die in anderen Arbeiten gefundenen DHB-Daten für Gewebepenetration und Verteilung im Gehirn korrelieren gut mit der von uns beobachteten neuroleptischen Aktivität.

Im EEG werden, den klinischen Beobachtungen entsprechend, unspezifische alpha-Aktivitäten in den Vigilanzstadien Schläfrigkeit bis mittlerer Schlaftiefe registriert. Das Blutdruck-, Herzfrequenz- und Temperaturverhalten zeigt sich eher uneinheitlich, im wesentlichen unbeeinflußt.

Die in solch überraschendem Ausmaß erst durch Befragung erkennbaren, neuroleptischen, d.h. Droperidol-spezifischen Nebenwirkungen schränken die Indikation für Droperidol als Einzelsubstanz, jedoch auch als Ergänzungsagens innerhalb der NLA deutlich ein.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Benkert O, Hippius H (1974) Psychiatrische Pharmakotherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

(2) Bennet RC (1972) A clinical evaluation of Innovar and Innostad for outpatient sedation in dentistry. Oral Surgery, Oral Medecine and Oral Pathology 5 :688-695

(3) Benzer H, Frey R, Hügin W, Mayrhofer O (1977) Lehrbuch der Anästhesiologie. Reanimation und Intensivtherapie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 143

(4) Brandt Th, Baum G, Bock WJ, Brandt B, Viland B (1971) Psychische Zustandsbilder unter Neuroleptanalgesieprämedikation mit Neuroleptika und Analgetika. Pharmakopsychiat. 4:239

(5) Brickenkamp R Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Handanweisung. Verlag für Psychologie, 3. Auflage, Göttingen

(6) Brückner JB (1975) Postoperative Analgesie. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 171

(7) Cavalli-Sforza L (1969) Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Fischer, Stuttgart

(8) Chapuis F Der Labyrinth-Test. Huber, Bern, Stuttgart

(9) Corodetzki CW, Martin WR (1965) A comparison of Fentanyl, Droperidol and Morphine. Clinical Pharmacology and Therapeutics 6:731

(10) Cressman WA, Plostinieks J, Johnson PC (1973) Absorption, metabolism and excretion of Droperidol by human subjects following intramuscular and intravenous administration. Anesthesiology 4:363

(11) Degkwitz R (1967) Leitfaden der Psychopharmakologie. Wissenschaftliche Verlags-Ges., Stuttgart 29ff

(12) Doenicke A, Kugler J, Schellenberger A, Gürtner Th, Spiess W (1965) Die Erholungszeit nach Narkosen mit Droperidol und Fentanyl. Arzneimittelforschung. Cantor, Aulendorf 15:269-271

(13) Doerner K, Plog U (1978) Irren ist menschlich. Lehrbuch der Psychiatrie/Psychotherapie. Psychiatrie-Verlag, Wunstorf

(14) Dundee JW, Wyant GM (1974) Intravenous Anaesthesia. Livingstone, Edinburgh and London 208

(15) Düker H, Lienert GA (1959) Konzentrations-Leistungs-Test (K-L-T). Handanweisung. Verlag für Psychologie, Göttingen

(16) Etschenberg E (1973) Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl. Arzneimittelforschung. Cantor, Aulendorf

(17) Eysenck HJ (1959) Das Mendsley Personality Inventory (MPI) Hogrefe, Göttingen

(18) Flügel KA, Wieck HH (1975) Neuropsychiatrische Aspekte der Neuroleptanalgesie. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 18

(19) Forth W, Henschler D, Rummel W (1975) Pharmakologie und Toxikologie. B.I. Wissenschaftsverlag, Mannheim, Wien, Zürich

(20) Gergis SD, Hoyt JL, Sokoll MD (1971) Effects of Innovar and Innovar Plus Nitrons Oxide on muscle Tone and "H" reflex. Anesthesia and Analgesia, Current Researches 5:743

(21) Ghoneim MM, Kortilla K (1977) Pharmacokinetics of Intravenous Anaesth. Implications for Clinical Use. Clinical Pharmacokinetics 2:350

(22) Gundert-Remy U (1979) Pharmakokinetische Grundbegriffe für die Praxis. Der Kassenarzt 19,46:4163

(23) Henschel WF (1974) Probleme der intravenösen Anästhesie. Bericht über das 6. Bremer Neuroleptanalgesie Symposium. D. Straube, Erlangen 312

(24) Janssen PAJ (1972) The Distribution and Metabolism of Droperidol in the wistar rat. Janssen Research Products Information Service. Berse

(25) Janssen PAJ (1966) Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka. Die Neuroleptanalgesie, Anästhesiologie und Wiederbelebung. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

(26) Jaquenoud P, Ambrosi C (1965) Prémédication Parentérale: Le Dropéridol. Annales de l'Anesthésiologie Française 6:4

(27) Keck KH (1966) Nachwirkungen der Neuroleptanalgesie. Inaug.-Dissert. München

(28) Krebs R (1975) Die Pharmakologie von Dehydrobenzperidol und Fentanyl. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 11

(29) Lawin P (1975) Methodische Varianten der Neuroleptanalgesie. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 35

(30) Mayrhofer O, Brunner J, Altmann G (1975) Die Neuroleptanalgesie in Gynäkologie und Geburtshilfe. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 145

(31) Mayrhofer O (1979) Quo Vadis i.v.-"Narkose"?. Anästhesist 28:1-2

(32) Mühlbauer K (1968) Zur Frage der testpsychologischen Untersuchung von Medikamenten mit besonderer Berücksichtigung verkehrsmedizinischer Aspekte. Inaug.-Dissert., München

(33) Müller D (1977) Neurophysiologische Parameter bei Droperidolinduzierten Psychosen. Psychiatrische Neurologie und medizin. Psychologie. Leipzig 29:210

(34) Oswald WD (1979) Die Psychometrie als Methode zur Prüfung von Arzneimitteln. Sandorama, Nürnberg

(35) Patton CM (1975) Rapid induction of acute dyskinesia by Droperidol. Anesthesiology 1:126

(36) Pieck (1976) Lehrbuch der Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

(37) Pirsig W (1971) Die Verwendbarkeit von Dehydrobenzperidol als Sedativum bei audiometrischen Untersuchungen. Audiologie und Phoniatrie, 3:89

(38) Pöldinger W (1975) Kompendium der Psychopharmakotherapie. "Roche", Basel 134-148

(39) Price HL, Dripps RD (1970) General anesthetics. Intravenous anaesthetics. The pharmalogical Basis of Therapeutics, L.S. Goodman, A. Gilman. Macmillan, London

(40) Richter R, Briellmann A (1969) Akute Dyskinesien nach kurzfristiger antiemetischer Medikation. Schweiz. Med. Wschr. 99:1107-1109

(41) Rivera VM, Keichian AH, Oliver RE (1975) Persistant Parkinsonism following Neuroleptanalgesia. Anesthesiology 5:635

(42) Rügheimer E, Heitmann D (1975) Die Neuroleptanalgesie. Bilanz einer Methode. NLA-Workshop, Bad Reichenhall, Jan. 1974. Thieme, Stuttgart 70-71

(43) Schaer H, Jenny E (1970) Plasmakonzentration und Plasmaeiweißbindung von Droperidol und Fentanyl während der Neuroleptanästhesie beim Menschen. Neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten. Schattauer, Stuttgart New York

(44) Schönberger R (1976) EEG-Analysen bei Narkosen. Inaug.-Dissert. München

(45) Schulte W, Tölle R (1973) Psychiatrie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York

(46) Siker EW, Wolfson B, Stewart WD, Ciccarelli HE (1968) The effects of Fentanyl and Droperidol, alone and in combination, on pain thresholds in human volunteers. Anesthesiology 29:834-838

(47) Soudijn W, Wijngaarden I van, Janssen PAJ (1967) Distribution, excretion and metabolism of neuroleptics of the Butyrophenone type. European Journ. of Pharmacology 1:47-57

(48) Soudijn W, Wijngaarden I van, Janssen PAJ (1974) Biotransformation of Neuroleptanalgesics. International Anesthesiology. Clinics 2:151

(49) Stegbauer HP, Manz R (1971) Beobachtung eines Zungen-Schlund-Syndroms nach Gabe von Thalamonal. Der Anaesthesist 5:194

(50) Stephen CR (1970) Premedication with Droperidol. A Doubleblind study. Canad. Anaesth. Soc. J. 17:403

(51) Stevenson HM, Pandit SK, Dundee JW (1972) Experiences with a technic of Neuroleptanalgesia for Bronchography. Thorax 27:334-337

(52) Tornetta FJ (1969) Innovar-Nitrous Oxide-Oxygen. A four-year clinical appraisal of Neuroleptanalgesia. Anesth. and Analgesia Current Researches 48:850

(53) Vogel W (1966) Über die Langzeitbehandlung mit Fentanyl und Dehydrobenzperidol. Fortschritte der Neuroleptanalgesie (M. Gemperle). Springer, Berlin, Heidelberg, New York

(54) Weiser G (1973) Initialbehandlung der Schizophrenie mit Droperidol. Nervenheilkunde. Wien.Z. 31:176-188

(55) Wieck HH (1973) Angewandte Psychopathometrie (Janssen-Symposium). Janssen GmbH, Düsseldorf

(56) v. Zerssen D (1975) Die Befindlichkeits-Skala (Bf-S). Beltz Test Ges., Weinheim

(57) Zindler M (1975) Absolute und relative Kontraindikationen zur Neuroleptanalgesie. Die Neuroleptanalgesie, Bilanz einer Methode. Thieme, Stuttgart 46

L E B E N S L A U F

Joachim STRÜNGMANN

14.12.1947	geboren in Hamburg als erster Sohn der Eltern Dr. Ernst und Gisela Strüngmann, heute wohnhaft in Tegernsee
1954 - 1958	Besuch der Volksschule in Wenningstedt/ Sylt und Mülheim a.d.Ruhr
1958 - 1966	Besuch des neusprachlichen Steinbarth-Gymnasiums in Duisburg
1966 - 1969	Besuch der Stiftung LEH Neubeuern/Inn mit Abitur im Juni 1969 (1966 Umzug der Eltern nach Bayern)
1969 - 1976	Studium der Humanmedizin an der Universität München mit Staatsexamen im Februar 1976. Zwischenzeitlich Studium an der FU Berlin von 1971-1973.
Sept.- Okt. 1974	Externship am Baroness Erlanger Hospital in Chattanooga/Tenn., USA
Mai 1976 - Sept. 1977	Medizinal-Assistenten-Zeit
Feb. 1978 - Juli 1979	Assistenzarzt im Institut für Pathologie am Städt. Krankenhaus München-Schwabing
Aug. 1979 - Sept. 1979	Assistenzarzt in der Abteilung für Chirurgie am Kreiskrankenhaus Garmisch-Partenkirchen
Seit Okt. 1979	Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Erding